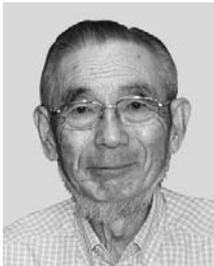


牛疫根絶への歩みと日本の寄与

山内一也[†]（東京大学名誉教授）



牛疫の原因である牛疫ウイルスは1902年、パスツール研究所のMaurice Nicolleがコンスタンチノーブル（現在のイスタンブール）の研究所で分離したもので、パラミクソウイルス科、モービリウイルス属に分類されている。同じグループには麻疹ウイルスが含まれているが、これは人間が農耕牧畜の生活を始めて家畜と生活をともにするようになったのち、牛から牛疫ウイルスに感染し、それが集団生活を始めた人々の間で広がって進化したものと考えられている。

牛疫は獣医学領域ではよく知られている病気であるが、これが世界史に大きな影響を与えてきたこと、現在の家畜伝染病対策を初め、近代獣医学の出発点になっていたこと、しかもその牛疫に対して間もなく根絶宣言が出される予定であることはあまり知られていない。本稿では壮大な牛疫の歴史を簡単に紹介し、牛疫根絶にいたった道のり、とくにそこにいたるには日本人科学者が大きな貢献を果たしてきたことを述べる。

牛疫は獣医学領域ではよく知られている病気であるが、これが世界史に大きな影響を与えてきたこと、現在の家畜伝染病対策を初め、近代獣医学の出発点になっていたこと、しかもその牛疫に対して間もなく根絶宣言が出される予定であることはあまり知られていない。本稿では壮大な牛疫の歴史を簡単に紹介し、牛疫根絶にいたった道のり、とくにそこにいたるには日本人科学者が大きな貢献を果たしてきたことを述べる。

1 古代における牛疫と推測される病気の記述

牛疫の歴史は4000年前にさかのぼる。エジプトのギザのピラミッド近くのカフン溪谷で見つかったBC2000年頃のパピルスには動物の病気が書かれていることから獣医学パピルスと呼ばれているが、この中に牛疫とみなされる病気が書かれており、これが牛疫の記録としてもっとも古いものと考えられている。インドのタミル地方で見つかったBC1500年頃の椰子の葉にも牛疫とみなされる病気の記述がある。旧約聖書ではBC1300年の大脱走・エジプトの第五の災禍に「野にいる家畜にきわめて重い疫病が起り、エジプトの家畜は死亡したが、イスラエルの家畜は1頭も死ななかつた」という記述があるが、これはエジプトで牛疫が発生していたことを示唆するものと考えられている。

古代ギリシアの哲学者アリストテレスが書いた有名な「動物誌」(Historia animalium)にはクラウロスという牛の熱病が書かれていて、これは牛疫と考えられている。古代ローマの有名な詩人ウェルギリウスの「農耕

歌」(Georgica)にはBC43年にイタリアで発生した牛疫の大流行が述べられている。

2 世界史における牛疫の影響

牛疫は古代から中世にかけてヨーロッパで猛威を振るい世界史をゆるがせてきた。その代表的な例はローマ帝国の衰退の引き金になったことである。4世紀後半、ゲルマン民族の大移動のはじまりで、それまで住んでいた場所を追われてローマ領内に移動した西ゴート族が農業を始めたのだが、牛疫が発生して農業のための重要な労力である牛が全滅したために飢饉となった。その結果、暴動が起きて、それを鎮圧するためにローマ皇帝が出陣したのだが、皇帝は戦死しローマ軍は負けてしまった。こうして、ローマ帝国の真ん中に西ゴート族が居座ったためローマ帝国は東西に分裂し、衰退が始まったのである。

1222年からはモンゴルのヨーロッパ侵入が始まった。モンゴルは牛疫の常在地であって、牛疫はハンガリー、オーストリア、イタリア、ドイツ、フランス、さらに海を越えて英国に広がった。牛疫を上げたのはモンゴル軍が連れていたグレイステップ牛であった。牛疫常在地で長年にわたって牛疫ウイルスに曝されてきたこの牛は牛疫に対する抵抗性が強く、感染してもほとんど症状を示さずウイルスを排出し続けて感染を広げたと考えられている。そこでこの牛はモンゴル軍の秘密兵器すなわち最初の農業生物兵器だったとも言われている。

18世紀には全ヨーロッパで牛疫が大流行を起こし、この世紀にヨーロッパの牛の半分に相当する2億頭が失われたと言われている。最初に発生したのはロシア南部で、そこからイタリア、フランス、ドイツ、英国へと広がった。18世紀半ばにはマリア・テレジアがオーストリア王位を継ぐことをめぐって、オーストリア継承戦争が起り、牛疫はハンガリーから西ヨーロッパに広がった。18世紀後半には、最初の世界大戦と言われる7年戦争が起り、牛疫はロシアから東ヨーロッパへと広がった。

19世紀終わりには、アフリカ全土を巻き込んだ牛疫のパンデミックが起こった。これは、イタリア軍が食用として現在のエチオピアに持ち込んだ牛が発生源と推測されている。牛疫の発生により、先住民にとって貴重な財産である牛が死亡し、ケニアではマサイ族の経済が破

[†] 連絡責任者：山内一也

〒183-0041 府中市北山町2-38-1 ☎042-575-7169 E-mail: yamanokazu@nifty.com

表1 朝鮮半島における牛疫の大流行と日本での発生

大流行	朝鮮年号	西 暦	日本年号	摘 要
第1回	中宗36 ~37	1541 ~42	天文10 ~11	
第2回	宣祖10 ~11	1577 ~78	天正 5 ~ 6	
第3回	仁祖14 ~15	1636 ~37	寛永13 ~14	寛永牛疫 (寛永15)
第4回	仁祖22 ~23	1644 ~45	正保 1 ~ 2	
第5回	顯宗 9 ~12	1668 ~71	寛文 8 ~11	寛文牛疫 (寛文12)
第6回	肅宗 6 ~10	1680 ~84	延宝 8 貞享 1	

岸 浩：寛永牛疫大流行史の序章，日本獣医学雑誌，18，20-37 (1984)

な流行はまず寛永年間に起こり，西日本で50万頭以上が死亡していたこと，寛文年間にも起こり，長州藩で5万頭以上が死亡し，四国で1万頭以上が死亡したことを見だし，寛永牛疫，寛文牛疫と名付けた。表1に示したように，寛永，寛文の発生はいずれも朝鮮半島での牛疫の発生時期に一致していることから，朝鮮半島から侵入したと考えられた。ただし，この時代は鎖国されていたため，おそらく嵐などで漂着した船に積まれていた牛が持ち込んだものと推測されている。

6 明治以後の日本で発生した牛疫

明治政府は明治3年に西洋医学を初めて公認したが，その翌年，外国からの伝染病の侵入という新しい問題に直面することになった。明治4年に上海在住の米国人医師から駐日公使へ，シベリア海岸で牛疫が流行しており，それが日本に侵入するおそれがあることを日本政府に知らせてほしいという手紙が届いたのである。大学東校（現在の東大医学部）の石黒忠恵も同様の建白書を政府に提出し，それには牛疫についてのオランダの家畜治療書の翻訳も付けられていた。そこには牛疫は人には感染しないと書かれていたが，政府は人にも感染すると勘違いしてしまった。なお石黒は，のちに軍医総監となった明治初期の医学界の中心人物であり，陸軍獣医武官のトップである馬医監も兼任した。

ただちに牛疫予防法が太政官布告として出された。そこには，①生きた動物，皮革の輸入禁止，②病人の入国の際には医師の診察を受けること，③病死した動物の売買禁止，④病死した動物を食べることを禁止，⑤死亡した動物の焼却，⑥動物の病気が増えている地方では人々は予防に注意すること，⑦そのほか，人々の健康管理についての細かい指示，たとえば飲酒，房事の節制，などが述べられていた。すなわち，動物だけでなく，人の健



図2 外国流行伝染病予防法・家畜伝染病リユンドルペスト予防法

康管理に及んでいた。この布告は，非科学的で粗末な内容であったが，日本で最初の家畜伝染病予防法であり人の伝染病予防法に相当する。

図2は当時配布されたもので，外国流行伝染病予防法，家畜伝染病リユンドルペスト（rinderpestのこと）予防法と書かれている。人への感染の問題は深刻に受け止められ，シベリアに面した樺太では開拓支庁が家畜はすべて死亡し，人もかかるが死亡はしないという通知を出した。シベリアからの船が入港する山形県酒田港は人体用予防法を告示した。

侵入の危険性の知らせがあった翌年内藤新宿（現在の新宿御苑）の勤業寮の乳牛297頭が死亡した。ここは産業振興のために乳牛を輸入して飼育していた。しかし，医学的診断はなく，死亡原因が牛疫かどうか疑問視する見解もある。

翌明治6年には2府20県を巻き込んだ大きな流行が起きた。この際には大阪府病院長の高橋医師がオランダ人医師の指導のもと牛疫と診断した論文を書いており，これは日本での家畜伝染病に関する最初の科学論文とみなされている。

この流行では4万頭以上の牛が死亡し，明治10年まで続いた。

明治25年には，ふたたび大きな流行が起きた。最初は現在の東大医科学研究所の近くの白金屠畜場で起こり，3府1道16県を巻き込んだ流行になった。

それ以後，明治33年を除いて毎年発生したが，大正時代に入ってから発生は減少し，大正9年に横浜，大阪，京都で小さな発生が起こり，大正11年に徳島と香川県で発生したのが最後となった。その経緯は表2に示した。

7 牛疫がきっかけとなった日本の家畜伝染病対策

明治4年，牛疫侵入の危険性が知らされたことで，まず牛疫侵入防止のために港湾での家畜検疫が開始された。明治30年には牛疫検疫規則が制定され，家畜検疫

表2 明治以後に日本で発生した牛疫

発生年次 (西 曆)	斃死および 殺処分数	流行府県
明治 5年 (1872)	297	1 府
6年 (1873)	42,297	2 府 22 県
7~8年 (1874~75)	1,257	1 府 2 県
9年 (1876)	140	2 府 15 県
10~11年 (1877~78)	156	
24年 (1891)	少数	1 県
25年 (1892)	4,351	3 府 1 道 16 県
26年 (1893)	5,377	2 府 5 県
27年 (1894)	300	4 県
28年 (1895)	1,666	2 府 16 県
29年 (1896)	1,437	2 府 8 県
30年 (1897)	7,230	2 府 10 県
31年 (1898)	1,160	3 県
33年 (1900)	578	1 府 2 県
34年 (1901)	322	1 府 2 県
35年 (1902)	166	2 県
36年 (1903)	206	4 県
37年 (1904)	1,276	2 府 6 県
38年 (1905)	32	1 県
39年 (1906)	63	1 府
40年 (1907)	328	1 府 1 県
41年 (1908)	3,331	2 府 17 県
43年 (1910)	2,935	1 府 7 県
大正 9年 (1920)	48	1 府 1 県
10年 (1921)	34	2 府
11年 (1922)	20	2 県

農林省畜産局衛生課まとめ (一部改変)
日本獣医師会編：家畜衛生史 (1982)

指定港の第1号として長崎が指定された。当時、上海から侵入した牛疫が大きな被害を与えていたためである。翌年、横浜と神戸が指定港として追加された。

一方、輸入国と輸出国の両方で検疫する二重検疫が、牛疫侵入防止のために始められた。明治時代に起きた度重なる牛疫の発生は、ほとんどが韓国、中国、シベリアなどからの牛の輸入により起こっていたため、牛の輸入禁止を求める声が出てきたのだが、朝鮮牛は農耕に適しており食肉としての需要もあったため、輸入禁止をするわけにはいかず、そこで輸出港である釜山に韓国政府が検疫所を設置し、そこで検疫を行い、さらに日本でも検疫を行うことにしたのである。これが現在、家畜や野生動物の輸入で行われている二重検疫の最初である。中国やシベリアの牛は食用のために輸入されていたため、日本が指定した屠畜場で屠畜した牛肉を輸入するようにした。現在、BSEに関連して米国産牛肉の輸入の場合に行われている対策の始まりである。

家畜伝染病予防法の最初は前述の明治4年の牛疫予防法であるが、これはきわめて非科学的なものであった。現在の家畜伝染病予防法の原型になったのは明治19年に牛疫を含む6種類の家畜伝染病に対して制定された獣

類伝染病予防規則である。これが、明治29年には獣疫予防法となり10種類の家畜伝染病が法定伝染病に指定され、届け出が義務づけられた。大正11年には家畜伝染病予防法となり、平成16年にはBSEの発生を受けて大改正され、畜産物の安全確保が加えられた。

動物衛生研究所の前身である獣疫調査所は、明治24年に農商務省・仮農事試験場に獣疫研究室として設置された。最初は馬の仮性皮疽と牛の結核の調査が目的であったが、明治37年農科大学(現在の東大農学部)の時重初熊教授がドイツで、牛疫の免疫血清による予防法を学んで帰国し獣疫研究室主任を兼任した時から、牛疫の免疫血清製造が重要な業務になった。ここが大正20年に獣疫調査所として独立し、終戦後の昭和22年に家畜衛生試験場になり、現在は動物衛生研究所になっている。

8 ワクチン以前の牛疫予防法

ワクチンが開発される前の牛疫予防は免疫血清によるものであった。これは次に述べるように、19世紀終わりにアフリカで起きた牛疫のパンデミックの際に開発されたものである。

パンデミックが南アフリカに広がった時、ドイツのRobert Kochは南アフリカ政府に頼まれて牛疫の予防の研究を現地で始めた。すでに彼の門下の北里柴三郎とBehringによる血清療法がジフテリアや破傷風に用いられていた時期で、Kochは牛疫にかかった牛の胆汁が同様の効果を示すことを期待していた。最初の実験では効果があるように見えたが、その頃インドで発生したペストの調査団長にドイツ政府から任命されたためアフリカでの実験は4カ月で終えてインドに赴いた。

しかし、彼がボンベイに到着した時にはペストは終息していたためヒマラヤの麓の高原にある帝国細菌学研究所で胆汁法をふたたび試みた。この研究所は牛疫対策のために英国が1889年に設立したもので、現在はインド獣医学研究所となっている。

胆汁法は日本でも時重教授たちが試みたことがあったが、免疫血清による予防が普及するとともにすたれてしまった。

免疫血清の注射による予防法は南アフリカでArnold Theilerにより開発された。彼は黄熱ワクチンの開発でノーベル賞を与えられたMax Theilerの父親である。同じ頃、Koch門下のWilhelm Kolleが現地の獣医官のGeorge Turnerと開発した免疫血清と病牛の血液すなわちウイルスを同時に注射する方法を開発した。この2つの方式が、ワクチンが生まれるまで唯一の牛疫予防法となった。

なお、麻疹では現在も免疫血清法にならって、人免疫グロブリン注射が麻疹に暴露された場合の予防法として行われている。

9 牛疫ワクチン開発の歴史

世界初の牛疫ワクチンは、次に述べるように朝鮮半島に日本が設立した牛疫血清製造所で開発された。日本への牛疫の侵入はほとんどが朝鮮半島からであったため、明治43年に日韓併合が行われたのち、朝鮮半島で牛疫対策を実施し日本への侵入を防ぐことになり、明治44年に釜山に広大な牛疫血清製造所が設立された。すでに東京の獣疫調査所で牛疫免疫血清が製造されていたが、製造量が限られており、現地での製造が必要だったためである。

大正7年、この研究所で蠣崎千晴博士は牛疫感染牛の脾臓乳剤にグリセリンを加えてウイルスを不活化したワクチンを開発した。これが世界初の牛疫ワクチンである。まもなくトルオールで不活化した方が免疫持続期間が長いことが分かったため、トルオール・ワクチンに切り替えられた。

この施設は牛疫以外の家畜伝染病もとりあげるようになり獣疫血清製造所に改名され、のちに家畜衛生研究所となり、終戦で韓国の施設となった。現在は韓国獣医科学検疫院の名称になり本院がソウル郊外の安養にあって、釜山は検疫のための支院になっている。

ついでインドの帝国細菌学研究所で所長のJ. T. Edwardsが弱毒生ワクチンを1928年に開発した。彼は免疫血清と病牛血液の同時注射の場合、しばしば血液中にピロプラズマやバベシアなどの原虫汚染があったため、山羊に牛疫ウイルスを継代して原虫汚染がなく牛で病原性の強いウイルスを作る実験を行っていた。このウイルスを用いて野外試験を行ったのだが、その際にウイルスを接種しただけで、免疫血清の瓶を割ってしまうという事故が起きた。ところがウイルスを接種された牛は発病せず、ウイルスが弱毒化されていたことが分かり、その結果、生ワクチン開発にいたったのである。

釜山の獣疫血清製造所では中村稔治博士が最初、牛疫のウサギ・モデルを作る目的でウサギ100代継代したところで、ウイルスが弱毒化されていたことに気がつき、1942年にウサギ300代継代したウイルスを弱毒生ワクチン(Lワクチン; Lはlapinizedの頭文字)として発表した。これはEdwardsワクチンよりもはるかに副作用が低かったが、和牛と朝鮮牛は牛疫感受性がきわめて高く3割位の死亡も見られた。そこで、ワクチンの副作用を軽減するために、免疫血清が併用された。

終戦後、中村博士は日生研でさらにニワトリ胚に順化した弱毒ワクチン(LAワクチン; lapinized avianized)を開発し、免疫血清を併用せずに使用できるようになった。

1950年代になって、ポリオ、麻疹などのワクチンが細胞培養で開発され、それにならって、英国Walter Plowrightは牛の腎臓細胞の初代培養で継代することに

より弱毒生牛疫ワクチンを開発した。ここで近代的な牛疫ワクチンの時代になった。これは世界的牛疫根絶計画で用いられた。なお、その際のワクチンは牛腎細胞ではなく、私たちが報告していたVero細胞で製造された。

免疫血清やワクチン接種により多くの国で牛疫は撲滅されたが、1980年代には、まだインドやアフリカでは牛疫の発生が続いていた。これらの地域ではコールドチェーンを必要としない耐熱性ワクチンが求められていた。私は1950年代後半に、天然痘の根絶計画のために耐熱性の天然痘ワクチンの改良を行った経験があったので、同じ発想で牛疫ウイルスの防御抗原であるHタンパクの遺伝子を天然痘ワクチンに組み込んで耐熱性の牛疫ワクチンを開発した。この組み換え牛疫ワクチンの研究はインド獣医学研究所および英国動物衛生研究所との共同研究により、OIEが定めた野外試験のための基準を満たすところまで進んだが、その頃にはFAOの世界的根絶計画が進展したため、実用化にはいたらなかった。

10 アジア地域での牛疫撲滅

アジア地域での牛疫の撲滅対策は、前述の釜山の牛疫血清製造所で始まった。韓国の牛疫は中国から侵入していたため、両国の国境に幅20キロ長さ1200キロにわたる地域の牛すべてを免疫するという壮大な計画が始められたのである。最初は免疫血清と感染牛の血液の同時注射により行われ、大正11年からは蠣崎ワクチンに切り替えられ、ついで昭和44年にLワクチンの大規模接種が行われた。翌年大半の牛への接種が終わった頃、終戦となり、この計画は終わった。終戦後は、昭和27年から28年に韓国家畜衛生研究所と共同で、LAワクチンが38度線南側で構築されつつあった免疫地帯の3万頭以上の牛に接種された。

台湾では明治36年に牛疫血清製造所が設立されて撲滅対策が始められ、大正9年を最後に牛疫の発生は撲滅された。戦後の昭和24年にふたたび牛疫が発生したが、この時はLワクチンで制圧された。

中国では、終戦の際に満鉄奉天獣疫研究所のハルビン支所とハルビン家畜防疫所の日本人科学者5名が解放軍の依頼で残留し、現在の中国が建国されてから東北獣医科学研究所の設立に協力し、そこでLワクチンの羊への順化を行った。ウサギは入手が困難だったためである。この羊順化ワクチンにより中国の牛疫は1955年に撲滅された。

Lワクチンは第2次世界大戦中に開発されたため、海外では知られていなかった。1948年FAOが主催した会議で中国代表がLワクチンを紹介したことで初めてその存在が認識され、FAOはアジア、中近東、アフリカ諸国にLワクチンを配布し、牛疫対策が始められた。そのうち、カンボジア、タイ、ベトナムなどでは中村博士や

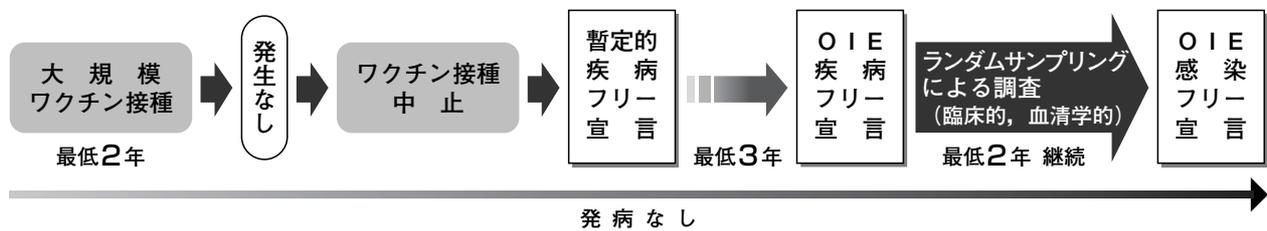


図3 OIE 清浄化への道筋 (1998)

家畜衛生試験場の所員の直接協力のもと、牛疫撲滅に成功した。

11 世界的牛疫根絶作戦

1960年代、アフリカでは牛疫は相変わらず大きな被害を与えていた。そこで1962年からアフリカ統一機構、FAO、EUの前身の欧州経済共同体などが共同で牛疫撲滅プロジェクトを始めた。

最初はLワクチン、ついでPlowrightの培養細胞ワクチンが用いられ、合計8,000万頭分のワクチンが接種された。その結果、ほとんど国で制圧に成功し、発生ゼロを歴史的成果として記念切手を発行した国もいくつかあった。しかし、1970年代後半から牛疫は再発して広がってしまい、失敗に終わった。

失敗の原因は、当時は発生がゼロになったのち、サーベイランスで清浄化確認を行う必要性が認識されておらず、汚染地域が残っていたのを見逃したためである。

1980年代からはアフリカ、西アジア、インド、南アジアの牛疫撲滅作戦がFAOやEUにより始められた。1994年FAOはこれらをまとめて世界的根絶計画を発足させ、その際に、アフリカでの共同撲滅プロジェクト失敗を教訓として、牛疫清浄化の道筋をOIEとともに作った。

これは図3に示したように、大規模ワクチン接種を最低2年間行い発生がなくなった時点でワクチン接種を中止し、その国が暫定的疾病フリーの宣言を出し、3年後にOIEが疾病フリーを認め、さらに最低2年間サーベイランスを行ったのち、感染フリー、すなわち清浄国と認めるという方式である。

1990年代初めには、牛疫ウイルスの遺伝子解析から流行を起こしているウイルスにはアフリカに2系列、アジアに1系列が存在していることが明らかになり、分子疫学の立場から正確なサーベイランスができるようになった。

2000年には、トルコ、イラン、イラクにまたがるクルド三角地帯にアジア系列のウイルス、ケニアにアフリカ第1系列のウイルス、ソマリアの自然放牧地域にアフリカ第2系列のウイルスと、3カ所に発生は局限された。

2001年にケニアの野牛での発生を最後に、この9年間発生はまったく起きていない。

現在、OIE-FAO合同のReview committeeが検証を行っており、その報告を受けて2011年にOIE総会、続いてFAO総会で世界的牛疫根絶が確認されることになっている。

12 天然痘根絶と牛疫根絶

牛疫は天然痘について根絶される感染症となる。いずれも世界史をゆるがせた大きな感染症であるが、その根絶計画を支えた科学について振り返ってみる。

天然痘の根絶は、最後の患者が見いだされた2年後に根絶が確認され、その翌年1980年に根絶宣言が出された。この根絶に貢献したのは、1796年にジェンナーが最初の種痘を行った後、50年後の1840年代に開発された牛の腹部皮膚で製造したワクチンである。牛で作ったワクチンには大量の雑菌が含まれていたため、20世紀前半には雑菌の除去が重要な研究であって、1950年代には耐熱性凍結乾燥ワクチンの開発が行われ、これが根絶計画で用いられたのである。天然痘根絶を支えたのは、改良されたジェンナー・ワクチンであった。一方、診断は非常に特徴的な症状と患者の発生状況すなわち疫学的な所見のみで行われた。検査法としては電子顕微鏡でのウイルス粒子の検出と蛍光抗体法によるウイルス抗原の検出があったが、とくに確認が必要な場合に限られていた。

牛疫根絶の出発点は、1711年の摘疫淘汰方式、1890年代の免疫血清法の開発であった。20世紀前半には蠣崎ワクチンに始まり中村ワクチンが開発されアジア地域での牛疫対策に大きく貢献した。1950年代には中村博士の補体結合試験が唯一の試験管内検査法として広く用いられた。1962年にPlowrightワクチンが開発され、これが最終的な世界的根絶に大きく貢献した。一方、1968年に私たちが発表したVero細胞による*in vitro*実験系は、標準的研究手段になり、これにより牛疫のウイルス学的研究が始まり、ウイルス分離、ウイルスRNA検出、流行ウイルスの遺伝子型別による分子疫学へと進展した。牛疫の根絶には20世紀におけるウイルス学の進展が反映していたのである。

参 考 文 献

山内一也：史上最大の伝染病牛疫—根絶までの4000年、岩波書店 (2009)