

—最新の家畜疾病情報 (XXV)—

馬のヘンドラウイルス感染症(馬モルビリウイルス肺炎)

山田 学[†] (国研農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門
越境性感染症研究領域海外病ユニット上席研究員)

1 はじめに

ヘンドラウイルス感染症は1994年にオーストラリアで初めて確認されたヘンドラウイルス(パラミクソウイルス科ヘニパウイルス属)の感染による新興人獣共通感染症である。馬と人で問題になることが知られており、馬での致死率は75%に達する。人ではこれまで7人が感染し、4人が死亡している。自然宿主はオオコウモリ(フルーツバット: Flying fox)である。わが国では馬モルビリウイルス肺炎として家畜伝染病予防法により監視伝染病の中の届出伝染病に指定されている。わが国ではこれまで本病の発生はないものの、競馬や競技馬の国際レース出走の増加、人や物の国際物流の拡大・迅速化、地球温暖化によるオオコウモリの生息域・飛来域の拡大などさまざまな要因により本病の国際的なまん延リスクは高まっており、注視すべき疾病の1つと考えられる。

2 病 因

ヘンドラウイルスはパラミクソウイルス科、ヘニパウイルス属(Paramixoviridae, *Henipavirus*)の1本鎖RNAウイルスである。粒子の直径は約40~600nmと多形性を示し、エンベロップを持つ。当初モルビリウイルスに近似した性状から馬モルビリウイルス(Equine morbillivirus)と命名された。そのゲノムはモルビリウイルスより長く、現在ではヘニパウイルス属に分類されている。ヘニパウイルス属には、ヘンドラウイルスのほかに1999年にマレーシアで初めて確認されたニパウイルスと2012年にオーストラリアで初めて確認されたシーダウイルスが含まれる。ニパウイルスはヘンドラウイルスとほぼ同等の性状を持ち、おもに豚と人に致死性呼吸器病もしくは脳炎を引き起こす。シーダウイルスはオオコウモリから分離されたウイルスで、実験動物への感染試験の結果ではヘンドラウイルスやニパウイルスのような病原性は確認されていない。ヘンドラウイルスの名前は最初に発生が報告されたオーストラリア、ブリスベン郊外の地名(Hendra)に由来する。

3 伝 播 様 式

自然宿主であるオオコウモリはヘンドラウイルスに感染しても発病することはなく、おもに尿中にウイルスを排泄する。ウイルスはオオコウモリから馬、馬から馬、馬から人へと感染する。オオコウモリから人への直接的な感染、または人から馬、人から人への感染の証拠はこれまで得られていない。これまで本症の発生はすべてオーストラリアのクイーンズランド州沿岸部とニューサウスウェールズ州北部沿岸部の地域にのみ限局性にみられている(図1)。これはウイルスを保持するオオコウモリの生息域と馬の飼育地域がこの地域で重複しているためと考えられている。しかしながら、オオコウモリから馬への感染経路は立証されていない。大量のウイルスを含んだ感染オオコウモリの尿や唾液、血液、流産胎子などの体液で汚染した飼料や水を馬が摂取することで感染は成立すると考えられている。馬のヘンドラウイルス

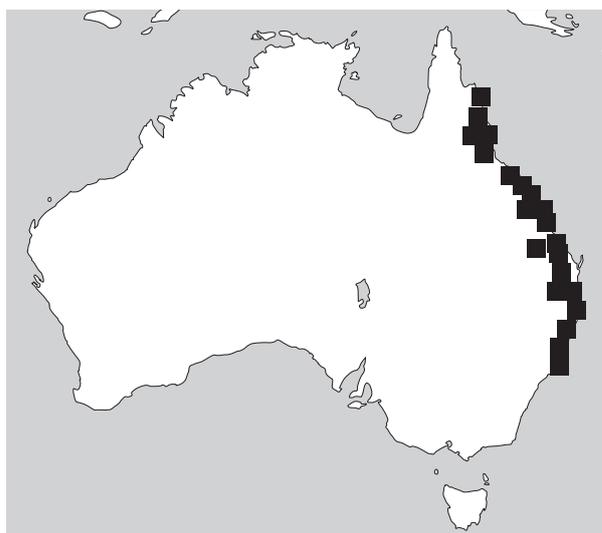


図1 ヘンドラウイルス感染症発生分布(黒印)

ヘンドラウイルス感染症の発生はオーストラリアのクイーンズランド州の沿岸部とニューサウスウェールズ州北部の沿岸部の非常に限られた地域でのみ確認されている。

[†] 連絡責任者: 山田 学 (国研農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究部門越境性感染症研究領域)

〒187-0022 小平市上水本町6-20-1 ☎042-321-1441 FAX 042-325-5122 E-mail: oomae@affrc.go.jp

ス感染症の月別発生件数を調べると、6～10月にかけて発生が多いことが確認できる。これはオオコウモリの尿中ウイルス排泄量が妊娠・出産時期（6～8月）に妊娠ストレス等により多くなるためではないかと推察される（立証されていない）。

馬のヘンドライウイルス感染症の水平感染の頻度は低く、多くは1農場で1頭といった発生状況を示している。ヘンドライウイルスの馬から馬への感染は、感染馬の鼻汁、唾液、血液、精液、滲出液等の体液を介した直接的な感染と、体液や血液で汚染した医療器具を介した間接的な感染によって成立するとされている。厩舎で斃死馬を解剖し、その血液で汚染した飼料や水、敷き藁から感染したと考えられる事例や、外科処置室で内視鏡を使用した馬においてのみ感染が確認された事例などがある。飛沫感染の可能性は低く、感染馬との同居試験においても感染は成立していない。

これまで人のヘンドライウイルス感染例はすべて獣医師、獣医看護師、ホーストレーナーといった馬産業関係者で確認されている。感染者はすべて感染防御対策をしておらず、馬の解剖もしくは治療の際に感染したとみられる。本病の急死馬では鼻腔からの白色泡沫状滲出物を認めることが多いが、この滲出物にはウイルスが大量に含まれており、直接接触することは感染の危険性が高い。感染馬の鼻汁、唾液や尿、糞便、血液にもウイルスが確認されることから、これらの検査材料の採材や感染馬の治療、解剖の際には手袋、マスク、ガウン、ゴーグル等の個人防御具の着用が必要である。感染馬への濃厚接触は避けなければならないが、単に触れただけでは感染の可能性は低いと考えられる。

4 発生状況

オーストラリアでは1994年の初発以降2016年11月までに、計53農場約90頭の馬で感染が確認されている（表）。1994年9月、高熱、重度呼吸器症状と肺水腫を主徴とした急性疾患がブリスベン郊外のヘンドラで発生した。呼吸器症状を示した後に急死する症例が2厩舎で相次いでみられ、13頭が斃死し、7頭で抗体陽性が確認された。この発生の際に関係者が2名感染し、1名が脳炎で死亡した。斃死馬を解剖して感染した獣医師はインフルエンザ症状を訴えて入院した。その後回復し退院したが、数カ月後に脳炎を発症し死亡した。死亡した人と馬から同じウイルスが分離されるとともに、分離ウイルスの実験感染症例馬で顕著な肺病変が再現され、同ウイルスがふたたび分離された。ヘンドラは大きな競馬場を2つ有し、各地から競馬馬が集まる古くからの競馬の街である。競馬場の周辺には競馬馬を預かり、調整するホーストレーナーの厩舎が立ち並んでいる。発生はそのような個人経営厩舎で起こった。ヘンドラでの発生は

表 ヘンドライウイルス感染症年別発生数(2016年11月現在)

年	感染馬 (頭)	抗体陽性馬 (頭)	発生農場 (街)	感染者 (人)	死者 (人)
1994	15	7	2	3	2
1999	1	0	1	0	0
2004	2	0	2	1	0
2006	2	0	2	0	0
2007	2	0	2	0	0
2008	6 (4)	2	2	2	1
2009	5 (1)	1	2	1	1
2010	2	0	1	0	0
2011	21 (1)	0	18	0	0
2012	10	0	8	0	0
2013	7	0	7	0	0
2014	4	0	4	0	0
2015	2	0	2	0	0
2016	0	0	0	0	0
計	79 (6)	10	53	7	4

()：擬似患者数

隣り合う2つの厩舎で起こったため、当初非常に感染力の強い致死性の病原体が疑われた。初発時には神経症状・脳炎は認められていない。1995年10月に脳炎発症後、いったん回復した後に死亡した人が本病に罹患していたことが確認され、その後の追跡調査で1994年8月にクイーンズランド州マッケイにおいて重度呼吸器症状で斃死した2頭の馬の解剖に立ち会っていたことが突き止められた。2頭の馬もその後の検査で本病と診断された。

2006年以降、毎年馬のヘンドライウイルス感染症の発生が報告されている。馬のヘンドライウイルス感染症は呼吸器症状・肺病変を主徴とするが、2008年のクイーンズランド州レッドランドの症例は神経症状・脳炎を主徴としており、それまでの診断基準を覆すものであった。獣医師と看護師が感染し、獣医師が死亡した。人の死亡例は1994年以来14年ぶりのことであった。この獣医師は当該馬が呼吸器症状を示さず神経症状を示したことから、ヘンドライウイルス感染症ではないと判断して解剖に当たったために感染した。感染馬のうち脳を検索できた4例中3例に非化膿性髄膜脳炎が確認された。この脳病変を示した3例は肺病変に乏しく肺のウイルス抗原も陰性であった。翌年2009年にはクイーンズランド州ロックハンプトンで、呼吸器症状と下痢を主徴として斃死した馬を治療、解剖した獣医師がヘンドライウイルスに感染し、死亡している。斃死した馬の腎臓やリンパ節から免疫組織化学的にヘンドライウイルスのウイルス抗原が検出された。個人防御具の着用が感染防御に有効であることがこの頃より啓蒙されるようになり、2010年以降人の感染事例は報告されていない。2011年には18農場21頭の馬で感染が確認されているが、本例はクイーンズランド州での記録的豪雨による大規模な洪水被害を受けて、オオコウモリが市街地近郊へと避難したことで、

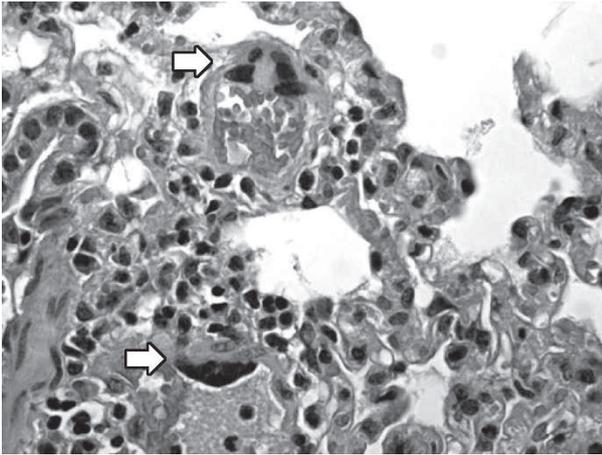


図2 馬, ヘンドラウイルス感染症 (肺, HE 染色)
血管内皮細胞の合胞体巨細胞形成 (矢印).

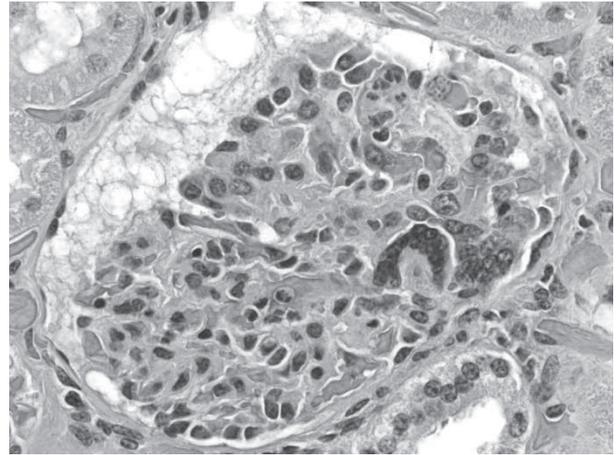


図3 馬, ヘンドラウイルス感染症 (腎臓, HE 染色)
腎臓糸球体にみられた合胞体巨細胞.

馬との接触機会が増えたため起こったと考えられている。現在馬用ヘンドラウイルスワクチンが開発され、クイーンズランド州において接種が推奨されている。2014年、2015年と発生数は減少し、2016年11月の時点で本年度の発生は報告されていない。

5 症状及び病理学的特徴

41℃以上の高熱、心拍数上昇、急性呼吸器病もしくは神経症状を示した後の急速な状態悪化を特徴とする。前日まで兆候に気がつかずに朝になって斃死を確認することが多い。致死率は高く(約75%)、ほとんどの馬は急性経過の後に死亡するが、まれに発症後に回復する症例もある。呼吸器症状は、呼吸困難、呼吸速拍、鼻汁等、神経症状は歩様異常、視覚障害、斜頸、旋回運動、異常興奮等が記録されている。馬への感染実験の結果、鼻腔スワブからのウイルスRNA検出は感染48時間後に、発熱の症状より2~3日早くから認められている。発熱後は、血液、口腔スワブ、直腸スワブ、糞尿からウイルスRNAが検出される。

剖検所見は顕著な肺水腫を特徴とする。胸水、心嚢水の増量、リンパ節の水腫、腎臓や肺の漿膜面の点状出血も観察される。斃死馬では泡沫状の鼻汁が顕著にみられ、気管内に泡沫状滲出物が充満していることが多い。脳脊髄に肉眼病変は認めない。

組織学的に、肺では重度の肺水腫、リンパ管の拡張が観察される。肺胞の壊死を伴う間質性肺炎もみられる。また、血管内皮細胞の合胞体巨細胞形成(図2)を特徴とする血管炎が顕著に観察される。血管内皮細胞性合胞体巨細胞は腎糸球体(図3)、リンパ節、脾臓、消化管、髄膜等の全身諸臓器で観察される。感染初期では肺やリンパ節、腎糸球体の合胞体巨細胞に好酸性細胞質内封入体が観察される。リンパ節や脾臓、副腎、卵巣では多発巣状壊死がみられる。壊死病変、血管病変、合胞体巨細

胞に一致して、免疫組織化学的にヘンドラウイルスのウイルス抗原が観察される。急性症例では病変はおもに肺を中心にみられ、非化膿性脳炎は観察されない。非化膿性脳炎は臨床経過の長い症例において確認されている。

他の感染動物種として、感染農場で飼育されていた犬の抗体陽性が報告されている。犬では感染しても発病に至ることはない。ウイルスを排泄することによって犬が感染源となる可能性が懸念されるが、その点についてはいまだ明らかにされていない。ヘンドラウイルスは豚、猫、モルモット、フェレットにおいても実験的に致死性感染症を引き起こす。マウスでは経鼻接種で非化膿性脳炎が再現されているが、肺病変は認めず、皮下接種や腹腔内接種での発病は確認されていない。

6 診 断

培養細胞(Vero細胞等)や鶏胚に臓器乳剤(肺、リンパ節、脾、腎)を接種してウイルス分離を行う。感染培養細胞には特徴的な合胞体が形成される。ヘンドラウイルスに対する抗血清を用いた蛍光抗体法による抗原の検出によって確定診断を行う。RT-PCR法によるウイルス遺伝子の検出も有効である。しかしながら、ヘンドラウイルスはバイオセーフティーレベル4(BSL4)の病原体であるため、高度封じ込め施設内で取り扱う必要がある。一般的に未知の病原体が含まれる可能性のある材料を用いて検査を行う場合、少なくともBSL2施設の安全キャビネット内でマスクや手袋、ガウン、ゴーグル等で完全に感染防御措置を施して実施し、ウイルスが分離・同定された後の作業はすべてBSL4施設内で行うこととなる。

本病は届出伝染病であるため、わが国で万一ヘンドラウイルス感染症を疑う事例に遭遇した場合、家畜保健衛生所に連絡する必要がある。家畜保健衛生所職員は病性鑑定を実施し、病理組織学的に本病を疑った場合、パラフィン包埋材料を農研機構・動物衛生研究部門(動衛

研)に送付する。動衛研ではヘンドラウイルスに対する一次抗体を用いた免疫組織化学的検査による診断が可能である。また国立感染症研究所では血清材料を用いた pseudotype-based 血清中和試験による診断が可能である。これらの試験は生ウイルスを使用しないため BSL2 施設で行うことができるが、確定診断を行うにはオーストラリア家畜衛生研究所 (CSIRO AAHL) の BSL4 施設に検査材料を送付する必要がある。解剖、材料採材、実験室内検査の際にはマスクや手袋、タイベック、ゴーグル等で完全に感染防御措置を施す必要があるのは言うまでもない。

7 防疫対策

有効な治療法はない。オーストラリアでは馬用ワクチンの接種が推奨されている。ヘンドラウイルスの抗ウイルス薬と考えられていたクロロキン (Chloroquine) やリバビリン (Ribavirin) は培養細胞を用いた試験系では感染を抑制するものの、実験動物を用いた試験では抗ウイルス効果を有しないことが明らかにされている。本病に感染した馬は確定診断後、完全な感染防御措置を施して殺処分を行う。

わが国のような清浄国においては、検疫強化により侵入防止を図ることがまず重要となる。発生国のオーストラリアとの間では競走馬、競技馬の往来があるが、わが国の検疫条件は本病にも対応しており、これらを介して

の本病の国内侵入リスクは低いと考えられる。しかしながら、検疫馬の検査・採材・解剖にあたる関係者には、オーストラリアからの輸入馬か否かにかかわらず、常時個人防御具の着用を推奨したい。

一方、ヘンドラウイルスの自然宿主であるオオコウモリの飛来域・生息域は沖縄県も含まれており、オオコウモリを介した本病の国内侵入が懸念される。幸いにもわが国のオオコウモリにおいてウイルスの保持は証明されていない。また、仮にウイルスを保持したオオコウモリの飛来があったとしても即本病の発生につながることはなく、厩舎敷地内や農場内にオオコウモリが好む果樹がある場合にはそれを排除し、果樹園がすぐそばにある場合には防鳥ネット等で厩舎内にコウモリが入ってこないようにする等、オオコウモリとの濃厚接触を防ぐことで発生のリスクを抑えることが可能である。

8 おわりに

大量の人と物流の往来がある現代、ヘンドラウイルスのような BSL4 病原体がいつ日本に入ってきてもおかしくはない。今後も本病を含めた海外伝染病の発生動向を注視し、警戒を怠らないようにしていく必要があるとともに、わが国における BSL4 施設稼働への理解を国民や施政者に粘り強く求めていく必要があると考える。

本稿執筆にあたり、CSIRO AAHL の Deborah Middleton 博士、John Bingham 博士をはじめとした関係者各位に深謝する。