

犬 イン フ ル エ ン ザ

堀 本 泰 介[†]

東京大学大学院農学生命科学研究科 (〒 113-8657 文京区弥生 1-1-1)

Canine Influenza

Taisuke HORIMOTO[†]*Department of Veterinary Microbiology, Graduate School of Agricultural and Life Sciences,
The University of Tokyo, 1-1-1 Yayoi, Bunkyo-ku, 113-8657, Japan

1 は じ め に

インフルエンザは、人や鳥に限らず多くの動物にみられる感染症で、産業動物である豚や馬で感染が広がれば、甚大な経済的被害が発生する。一方、犬のインフルエンザの存在は、わが国でほとんど知られていない。おそらく、昔から人のインフルエンザウイルス（以下、ウイルス）が低頻度ながらも飼い主から犬に感染していたと考えられるが、家庭で個別に飼育されている犬に拡大する機会はきわめて低く、また病原性自体も低いことから、それが特に問題になったことはない。しかし、近年、海外で犬インフルエンザが社会問題化している。発端は、2004年に米国で発生した馬ウイルスの犬への伝播事件である [1]。集団飼育されていたドッグレース犬での感染拡大により、それは表面化した。つまり、条件が揃えば、わが国のペット犬においてもインフルエンザが流行し、問題となる可能性がある。本稿では、犬インフルエンザについて概説する。

2 インフルエンザウイルス

インフルエンザウイルスはA型からD型に分類され、それぞれゲノム・タンパク質構造が異なる。人では、A型とB型ウイルスが季節性インフルエンザとして流行する。A型ウイルスは多くの動物に呼吸器疾患を起こす [2]。高病原性鳥ウイルスや犬ウイルスもA型である。A型ウイルスは表面糖タンパク質（赤血球凝集素HAとノイラミニダーゼNA）に亜型がある。HAにはH1～

H18, NAにはN1～N11があり、抗原性はその組み合わせにより決まる。ただし、H17-18, N10-11はコウモリ由来ウイルスで、他の動物では検出されない [3]。A型ウイルスの自然宿主は水禽類であるが、鳥ウイルスが人を含む哺乳動物に直接感染することはまれである。細胞レセプターの違いやウイルス複製に関与する宿主因子の種特異性のためである。

3 犬インフルエンザ

(1) H3N8 犬インフルエンザ

2004年にフロリダで、レース用グレイハウンド22頭が呼吸器疾患に罹患した [1]。高熱や咳がみられたが14頭は回復した。しかし、残りの8頭は急死した。剖検では、肺や胸腔内の重度の出血、気管炎や気管支肺炎、肺上皮層や気道内腔に好中球とマクロファージの浸潤がみられた。遺伝子配列から、このウイルスはH3N8馬ウイルスに最も類似しており、近くで飼育されていた馬から伝播したと結論づけられた。馬インフルエンザは家畜伝染病予防法の届出伝染病に指定されており、諸外国でも古くから知られる急性の呼吸器疾患である。H7N7ウイルスとH3N8ウイルスが病原体であるが、現在は、後者のみが流行している。H3N8犬ウイルスは、H3N8馬ウイルスと比較してレセプター結合部位など数残基が異なっており、犬に感染しやすくなったと考えられる [4]。米国におけるH3N8犬ウイルスの流行は、その後、全米各地（40州）のペット犬にも拡大した（表）。つまり、犬から犬へと伝播する犬インフルエンザウイルスと

[†] 連絡責任者：堀本泰介（東京大学大学院農学生命科学研究科獣医微生物学教室）

〒 113-8657 文京区弥生 1-1-1 ☎ 03-5841-5397 FAX 03-5841-8184

E-mail : ahorimo@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp

[†] Correspondence to : Taisuke HORIMOTO (Department of Veterinary Microbiology, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo)

1-1-1 Yayoi, Bunkyo-ku, 113-8657, Japan

TEL 03-5841-5397 FAX 03-5841-8184 E-mail : ahorimo@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp

表 インフルエンザウイルスの犬への伝播

| 亜型 | 感染源 | 年 | 場所 | 流行 | 参考文献 |
|-------------|------|-----------|------|----|---|
| H3N8 | 馬 | 2004 ～ | 米国 | 有 | Crawford et al. 2005 |
| | 馬 | 2002 | 英国 | 無 | Daly et al. 2008 |
| | 馬 | 2007 | 豪州 | 無 | Kirkland et al. 2010 |
| H3N2 | 鳥・犬? | 2007 ～ | 韓国 | 有 | Song et al. 2008 |
| | 鳥・犬? | 2006 ～ | 中国 | 有 | Li et al. 2010 |
| | 犬 | 2012 | タイ | 無 | Bunpapong et al. 2014 |
| | 犬 | 2015 ～ | 米国 | 有 | Newbury et al. 2016 |
| H1N1 pdm | 人 | 2009 | 中国 | 無 | Lin et al. 2012 |
| | 人 | 2009 | 米国 | 無 | AVMA report |
| 高病原性 H5N1 | 鳥 | 2004 | タイ | 無 | Songserm et al. 2006 |
| 低病原性 H5N2 | 豚? | 2009 | 中国 | 無 | Zhang et al. 2012 |
| H9N2 | 鳥 | 2010 | 中国 | 無 | Sun et al. 2013 |
| H3N1 | 犬 | 2010 | 韓国 | 無 | Song et al. 2012 |
| H6N1 | 鳥 | 2014 | 台湾 | 無 | Lin et al. 2015 |
| H3N8 抗体 | 不明 | 2015 | 中国 | 無 | Zhou et al. 2016 |
| 季節性 H3N2 抗体 | 人 | 2005 ～ | 日本 | 無 | Said et al. 2011 ; Horimoto et al. 2014 |
| | 人 | 2009 | 日本 | 無 | Horimoto et al. 2014 |
| H1N1 pdm 抗体 | 人 | 2009 | イタリア | 無 | Dundon et al. 2010 |
| | 人 | 2009 | 日本 | 無 | Horimoto et al. 2014 |

して、馬ウイルスとは異なる遺伝的集団に進化し、犬社会に定着した。

現在まで、わが国には H3N8 犬ウイルスは侵入していない。感染実験では、日本国内で分離した H3N8 馬ウイルスは、馬から犬へ伝播したが臨床症状はみられなかった [5]。英国や豪州でも H3N8 馬ウイルスの犬への伝播が報告されているが、拡大はしていない [6, 7]。また最近、中国のペット犬から H3N8 抗体が検出されたが、H3N8 犬ウイルスの感染があったのかは不明である [8]。

(2) H3N2 犬インフルエンザ

2007 年、韓国で H3N2 ウイルスの犬への感染が起きた [9]。解析の結果、H3N2 鳥ウイルスの犬への伝播であった。感染犬には呼吸器症状、発熱がみられ、死亡例では重度の気管・気管支炎が認められた。血清疫学調査

により、H3N2 犬ウイルスは 2005 年には、すでに韓国に広がっていたことが判明した [10]。一方、中国南部でも H3N2 犬ウイルスが重度の呼吸器症状を示したペット犬から分離された。2006 年にはこの地域にすでに本ウイルスによる犬への感染があったようである [11]。2012 年には、タイにおいて呼吸器疾患の犬から H3N2 犬ウイルスが分離された [12]。これらアジアで分離された H3N2 犬ウイルスは、高い遺伝子相同性があり H3N2 鳥ウイルスを共通祖先とすることが判明している。生鳥市場で、あるいはウイルスが混入した鳥の加工餌を食べたことにより感染したと推定される。さらに、診察を受けた動物病院内で他の個体にも伝播したことが疑われる事例もある。H3N2 犬ウイルスは、猫にも感染して発症することが報告されている [13]。

2015 年、シカゴ近郊のシェルターなどの集団飼育施設を中心に、1,000 頭を超える犬の呼吸器疾患が発生した [14]。当初、H3N8 犬ウイルスの感染が疑われたが、解析の結果、アジアに流行している H3N2 犬ウイルスの感染によることが判明した。アジアの食用犬の救済のため、シカゴに運ばれた個体が感染源であるとされる。その後、本ウイルスによる犬の感染は、H3N8 犬ウイルス同様に米国内で拡大し、現在までに 20 州前後で報告されている。わが国では H3N2 犬ウイルスの侵入は確認されていない。

(3) 人ウイルスの犬への感染

人の季節性インフルエンザウイルスが犬へ感染した事例は、1970 年代から示されているが、犬における集団発生例はこれまでに報告がない。最近、中国の犬から H3N2 人ウイルスが分離されたが、そのウイルスの犬に対する病原性は弱かった [15]。一方、H1N1 パンデミックウイルス (H1N1pdm) のペット犬への感染が、米国と中国で報告されている [16]。米国の症例では、インフルエンザにかかった飼い主からの感染が疑われている。呼吸器症状から肺炎に進行したが、治療により回復した。イタリアでは、血清疫学調査により、H1N1pdm の犬への伝播が示されている [17]。わが国のペット犬における血清疫学調査では、H1N1pdm 及び H3N2 人ウイルス、B 型ウイルスに対する特異抗体が検出されたことから過去の感染歴が示されたが、発症例は記録されていない [18, 19]。

(4) H5N1 高病原性鳥ウイルスの犬への感染

2004 年、タイの高病原性 H5N1 鳥ウイルスの感染が頻発していた地域で、アヒルの死骸を食べた犬が高熱、呼吸困難、昏睡状態に陥って死亡した [20]。血性鼻漏、肺水腫、脾臓、腎臓、肝臓におけるうっ血が観察され、H5N1 ウイルスが分離された。H5N1 ウイルスの犬に対

する病原性は、ウイルス株によりさまざまであるが、感染犬は人を含む他の動物への感染源になり得る。H5N1 犬分離株は、PB2 の 627 番目のアミノ酸が哺乳動物型のリジンに変異していた。

(5) その他

中国では、呼吸器症状を呈した犬から低病原性 H5N2 ウイルスや H9N2 鳥ウイルスが分離されている [21, 22]。韓国では、H3N1 ウイルスが呼吸器疾患の犬から分離された [23]。このウイルスは H3N2 犬ウイルス由来の HA 分節とヒト H1N1pdm ウイルス由来の他 7 分節をもつ遺伝子交雑体である。犬が新たなパンデミックウイルスを作り出す母体（混合容器）になり得ることを示唆している。台湾では、呼吸器疾患の犬から H6N1 ウイルスが分離された [24]。このウイルスは鳥ウイルスを起源とするが、PB2 の 627 番目のアミノ酸は哺乳動物型のリジンであり、レセプター結合部位にも哺乳類型変異が認められた。

4 犬インフルエンザ (H3N8 及び H3N2) の臨床

(1) ウイルス伝播

犬インフルエンザウイルスは、咳やくしゃみ、吠えに伴う飛沫、及びウイルスが付着した環境（ケージ、犬舎壁、餌や水容器、おもちゃ、寝床のタオルなど）との接触により、他の動物へ伝播する。飼い主に付着してウイルスが運ばれることも想定される。ウイルスは環境中で 2 日程度は感染性を保持する。

ウイルスに感染した動物は、2～4 日の潜伏期の後発症する。発症時のウイルス排出量は最大となるが、潜伏期間中もウイルスは排出され、他の動物への感染源になる。宿主の免疫防御機構により、発症後はウイルス排出量が減少するが、1 週間程度は排出が持続する。

(2) 症 状

ウイルスは犬の種類や年齢にかかわらず感染するが、臨床症状はさまざまである。感染した犬の多くはウイルスの上部気道での増殖に伴う急性の呼吸器症状を呈するが、その症状は軽く、合併症がなければ 2～3 週間以内に回復する。咳症状を中心に、鼻汁、くしゃみ、発熱、倦怠、抑うつ、食欲不振が認められる。臨床的には、“ケンネルコフ”と区別がつかない。20～25% は不顕性感染である。

一部の感染犬では、細菌の二次感染や下部気道へのウイルス侵入・増殖に伴い症状は重篤化する。40℃ 以上の高熱や呼吸促進を伴う肺炎を発症し、胸部 X 線検査では肺葉に浸潤像が認められる。H3N8 犬ウイルスの初発例であるグレイハウンドでは 30% 以上の死亡率であったが [1]、ペット犬を含めた全体的な死亡率は

10% 以下である。犬種による感受性に若干の差があると推測される。

(3) 診 断

臨床症状からの診断は難しく、発症初期の鼻腔・咽頭スワブ検体を用いたウイルス遺伝子の検出（RT-PCR 法など）が用いられる。回復後の診断には、ペア血清（急性期血清と回復期血清）を用いて特異抗体価の上昇（4 倍以上）を赤血球凝集抑制 HI 試験で調べる。人体用の A 型インフルエンザ診断キット（NP 抗原の検出）も使用できると推測されるが、ウイルス亜型の識別はできない。

(4) 治 療

基本は対症療法と栄養管理である。症状の程度や細菌の二次感染、肺炎、脱水の有無などに応じて治療法を選択する。妊娠、基礎疾患、免疫不全などの有無も考慮する必要がある。細菌感染が疑われる場合は、適正な抗菌薬を、高熱や炎症症状の軽減には非ステロイド系抗炎症薬を使用し、脱水には輸液で対処する。人体用の抗インフルエンザ薬の使用は動物には認められていない。

(5) 予 防

インフルエンザウイルスは、各種消毒薬や洗剤で容易に不活化される。ウイルスが付着した可能性のある診療器具、ケージ、容器やリネンなどの確実な消毒が重要である。空気の流れを考慮した感染犬の隔離が推奨される。感染犬と接触した獣医療関係者、飼い主は他の動物に感染を伝播させないよう最大限の努力が必要である。

米国では、H3N8（2009 年に米国農務省承認）及び H3N2（2015 年に承認）犬用不活化ワクチンが何種類か実用化されている [25]。韓国でも H3N2 犬用ワクチンが用意されている [26]。人のインフルエンザワクチン同様、感染自体は防御できないが、症状の重篤化やウイルス排出量の抑制に効果がある。米国では、流行状況やイヌの飼育環境、他の犬との接触機会の頻度などから、感染するリスクが高いと判断される場合には、ワクチン接種を考える必要がある。

5 お わ り に

犬インフルエンザ (H3N8, H3N2) はわが国では報告されていないが、検疫で摘発されずに、たとえば不顕性感染の犬、あるいは人や物に付着してウイルスが侵入する可能性は十分にある。しかし、ウイルスが国内に定着するまでには、複数の犬に感染が広がりウイルスが維持されることが必要である。仮に犬インフルエンザウイルスが国内に持ち込まれ感染が起きたとしても、診察する獣医師が正確な知識をもって適切に対処すれば、それ

は孤発例として押さえ込むことが可能である。このことから、すべての獣医師が犬インフルエンザについての知識を共有することが、わが国での流行を許さないために必要であろう。また、インフルエンザウイルスの犬への感染は、新たなパンデミックウイルスを生み出す潜在性を含んでいる。鳥ウイルスが人に感染するよう変異するためには、哺乳動物（たとえば豚）が介在宿主として機能するとされる。特に、人と同居するペット犬に関しては、注意深い監視が必要であろう。人に感染する犬インフルエンザウイルス変異株出現の可能性は否定できない。

引用文献

- [1] Crawford PC, Dubovi EJ, Castleman WL, Stephenson I, Gibbs EP, Chen L, Smith C, Hill RC, Ferro P, Pompey J, Bright RA, Medina MJ, Johnson CM, Olsen CW, Cox NJ, Klimov AI, Katz JM, Donis RO : Transmission of equine influenza virus to dogs, *Science*, 310, 482-485 (2005)
- [2] Horimoto T, Kawaoka Y : Pandemic threat posed by avian influenza A viruses, *Clin Microbiol Rev*, 14, 129-149 (2001)
- [3] Tong S, Zhu X, Li Y, Shi M, Zhang J, Bourgeois M, Yang H, Chen X, Recuenco S, Gomez J, Chen LM, Johnson A, Tao Y, Dreyfus C, Yu W, McBride R, Carney PJ, Gilbert AT, Chang J, Guo Z, Davis CT, Paulson JC, Stevens J, Rupprecht CE, Holmes EC, Wilson IA, Donis RO : New world bats harbor diverse influenza A viruses, *PLoS Pathog*, 9, e1003657 (2013)
- [4] Yang G, Li S, Blackmon S, Ye J, Bradley KC, Cooley J, Smith D, Hanson L, Cardona C, Steinhauer DA, Webby R, Liao M, Wan XF : Mutation tryptophan to leucine at position 222 of haemagglutinin could facilitate H3N2 influenza A virus infection in dogs, *J Gen Virol*, 94, 2599-2608 (2013)
- [5] Yamanaka T, Nemoto M, Tsujimura K, Kondo T, Matsumura T : Interspecies transmission of equine influenza virus (H3N8) to dogs by close contact with experimentally infected horses, *Vet Microbiol*, 139, 351-355 (2009)
- [6] Daly JM, Blunden AS, Macrae S, Miller J, Bowman SJ, Kolodziejek J, Nowotny N, Smith KC : Transmission of equine influenza virus to English foxhounds, *Emerg Infect Dis*, 14, 461-464 (2008)
- [7] Kirkland PD, Finlaison DS, Crispe E, Hurt AC : Influenza virus transmission from horses to dogs, *Australia, Emerg Infect Dis*, 16, 699-702 (2010)
- [8] Zhou P, Huang S, Zeng W, Zhang X, Wang L, Fu X, Li S : Seroepidemiological Evidence of Subtype H3N8 Influenza Virus Infection among Pet Dogs in China, *PLoS One*, 11, e0159106 (2016)
- [9] Song D, Kang B, Lee C, Jung K, Ha G, Kang D, Park S, Park B, Oh J : Transmission of avian influenza virus (H3N2) to dogs, *Emerg Infect Dis*, 14, 741-746 (2008)
- [10] Lee YN, Lee DH, Lee HJ, Park JK, Yuk SS, Sung HJ, Park HM, Lee JB, Park SY, Choi IS, Song CS : Evidence of H3N2 canine influenza virus infection before 2007, *Vet Rec*, 171, 477 (2012)
- [11] Li S, Shi Z, Jiao P, Zhang G, Zhong Z, Tian W, Long LP, Cai Z, Zhu X, Liao M, Wan XF : Avian-origin H3N2 canine influenza A viruses in Southern China, *Infect Genet Evol*, 10, 1286-1288 (2010)
- [12] Bunpapong N, Nonthabenjawan N, Chaiwong S, Tangwangvivat R, Boonyapisitsopa S, Jairak W, Tuanudom R, Prakairungnamthip D, Suradhat S, Thanawongnuwech R, Amonsin A : Genetic characterization of canine influenza A virus (H3N2) in Thailand, *Virus Genes*, 48, 56-63 (2014)
- [13] Song DS, An DJ, Moon HJ, Yeom MJ, Jeong HY, Jeong WS, Park SJ, Kim HK, Han SY, Oh JS, Park BK, Kim JK, Poo H, Webster RG, Jung K, Kang BK : Interspecies transmission of the canine influenza H3N2 virus to domestic cats in South Korea, 2010, *J Gen Virol*, 92, 2350-2355 (2011)
- [14] Newbury S, Godhardt-Cooper J, Poulsen KP, Cigel F, Balanoff L, Toohey-Kurth K : Prolonged intermittent virus shedding during an outbreak of canine influenza A H3N2 virus infection in dogs in three Chicago area shelters: 16 cases (March to May 2015), *J Am Vet Med Assoc*, 248, 1022-1026 (2016)
- [15] Chen Y, Mo YN, Zhou HB, Wei ZZ, Wang GJ, Yu QX, Xiao X, Yang WJ, Huang WJ : Emergence of human-like H3N2 influenza viruses in pet dogs in Guangxi, China, *Virology*, 12, 10 (2015)
- [16] Lin D, Sun S, Du L, Ma J, Fan L, Pu J, Sun Y, Zhao J, Sun H, Liu J : Natural and experimental infection of dogs with pandemic H1N1/2009 influenza virus, *J Gen Virol*, 93, 119-123 (2012)
- [17] Dundon WG, De Benedictis P, Viale E, Capua I : Serologic evidence of pandemic (H1N1) 2009 infection in dogs, Italy, *Emerg Infect Dis*, 16, 2019-2021 (2010)
- [18] Said AW, Usui T, Shinya K, Ono E, Ito T, Hikasa Y, Matsuu A, Takeuchi T, Sugiyama A, Nishii N, Yamaguchi T : A sero-survey of subtype H3 influenza A virus infection in dogs and cats in Japan, *J Vet Med Sci*, 73, 541-544 (2011)
- [19] Horimoto T, Gen F, Murakami S, Iwatsuki-Horimoto K, Kato K, Akashi H, Hisasue M, Sakaguchi M, Kawaoaka Y, Maeda K : Serological evidence of infection of dogs with human influenza viruses in Japan, *Vet Rec*, 174, 96 (2014)
- [20] Songserm T, Amonsin A, Jam-on R, Sae-Heng N, Pariyothorn N, Payungporn S, Theamboonlers A, Chutinimitkul S, Thanawongnuwech R, Poovorawan Y : Fatal avian influenza A H5N1 in a dog, *Emerg Infect Dis*, 12, 1744-1747 (2006)
- [21] Zhan GJ, Ling ZS, Zhu YL, Jiang SJ, Xie ZJ : Genetic characterization of a novel influenza A virus H5N2 isolated from a dog in China, *Vet Microbiol*, 155, 409-416 (2012)
- [22] Sun X, Xu X, Liu Q, Liang D, Li C, He Q, Jiang J, Cui Y, Li J, Zheng L, Guo J, Xiong Y, Yan J : Evidence of avi-

- an-like H9N2 influenza A virus among dogs in Guangxi, China, *Infect Genet Evol*, 20, 471-475 (2013)
- [23] Song D, Moon HJ, An DJ, Jeoung HY, Kim H, Yeom MJ, Hong M, Nam JH, Park SJ, Park BK, Oh JS, Song M, Webster RG, Kim JK, Kang BK : A novel reassortant canine H3N1 influenza virus between pandemic H1N1 and canine H3N2 influenza viruses in Korea, *J Gen Virol* 93, 551-554 (2012)
- [24] Lin HT, Wang CH, Chueh LL, Su BL, Wang LC : Influenza A (H6N1) Virus in Dogs, Taiwan, *Emerg Infect Dis*, 21, 2154-2157 (2015)
- [25] Deshpande MS, Jirjis FF, Tubbs AL, Jayappa H, Sweeney D, Spencer SJ, Lakshmanan N, Wasmoen TL : Evaluation of the efficacy of a canine influenza virus (H3N8) vaccine in dogs following experimental challenge, *Vet Ther*, 10, 103-112 (2009)
- [26] Lee C, Jung K, Oh J, Oh T, Han S, Hwang J, Yeom M, Son D, Kim J, Park B, Moon H, Song D, Kang B : Protective efficacy and immunogenicity of an inactivated avian-origin H3N2 canine influenza vaccine in dogs challenged with the virulent virus, *Vet Microbiol*, 143, 184-188 (2010)