

—人と動物の共通感染症の最新情報 (VII)—

野 兎 病

堀田明豊[†] (国立感染症研究所獣医科学部第三室主任研究官)

1 はじめに

野兎病は、*Francisella tularensis* (野兎病菌) 感染による急性熱性の人獣共通感染症である。人症例の最古の記録は、本間棗軒が「瘍科秘録」に記した、1818年頃に認められた「食兎中毒」とされている。動物における最古の記録は1653年以前にノルウェーで観察されたレミングの大量死とされている。近代医学的には、1910年にMcCoy及びChapinがカリフォルニア州ツラーレ郡のベスト様疾患のジリスから病原菌を分離し、その疾病をTularemiaと報告した。1921年にはFrancisが人の疾病“Deer fly fever”も同一病原菌によることを明らかにした。日本では大原八郎医師が阿武隈山地一帯で認めたノウサギを介した急性熱性疾患を野兎病と報告した。その後、tularemiaと野兎病は同一疾病と確認された。本疾病は他にRabbit fever, Hare plague, Lemming fever, Ohara's diseaseなどと記されることもある。近年、日本国内ではきわめてまれな疾病であるが、アメリカや欧州では毎年多数の患者が報告されている。

2 病原菌

F. tularensis は非運動性通性細胞内寄生性のグラム陰性小桿菌 (0.2~0.5×0.7~1.0μm) で、マクロファージ内でも増殖できる。オキシダーゼ陰性、カタラーゼ弱陽性で、芽胞、莢膜及び鞭毛は形成しない。一般検査培地では増殖困難であるが、システイン含有のチョコレート寒天培地上で、37℃ 2日間の好気培養にて、径1~2mmの白色から灰色の湿潤性円形コロニーを形成する。本菌は subspecies (subsp.) *tularensis*, *holarctica* 及び *mediasiatica* の3亜種に分類される。subsp. *tularensis* は北米にのみに分布する。病原性が高く、10個の菌で感染が成立する。遺伝子型よりAla, Alb, A2に分類され、Albが最も病原性が高く、重篤例では人は死亡することもある。subsp. *holarctica* は、北米、欧州、アジアを含む北緯30度以北に広く分布する。人や家兎

への病原性は低い。また、生化学的性状、エリスロマイシン感受性、分離地域の相異から、さらに biovar I, II, *japonica* の3つに分類される。subsp. *mediasiatica* は中央アジアのげっ歯類動物から分離されている。人への病原性は不明である [1]。人の *Francisella* 属菌感染例は *Francisella novicida*, *Francisella hispaniensis* 及び *Francisella philomiragia* でも報告されているが、これらは人獣共通感染症の病原体とは認識されていない。また *F. novicida* は *F. tularensis* 第4の亜種としての分類が提唱されていたが、2010年に正式に異議が認められている [2]。 *F. tularensis* は、感染症法及び施行令により、二種病原体に指定されている。菌の所持・保管には厚生労働大臣の許可が、運搬には公安委員会への届出が必要である。

3 発生状況

野兎病は一般に北緯30~71度の各地で発生しているが、近年、オーストラリアのポッサムにおける感染例が報告されている [3]。毎年、北米では100例以上、ヨーロッパでは500例以上の報告がある。症例数は6~11月、男性患者が多い傾向にある。ほとんどが散発的であるが、武力紛争などにより衛生状態が低下した地域では集団発生が起きている。また干草処理中の塵埃吸入や、汚染された飲食物の摂取による集団発生もたびたび報告されている [4-6]。

スウェーデンにおける症例はこの30年で10倍に増加している。特に7~8月に蚊媒介性症例が多いが、これは蚊の生息域の拡大や、屋外における人の活動時間が増加したことが要因と考えられている [7]。ドイツの症例数は少ないものの、ここ15年程で約10倍に増加している [8]。トルコでは汚染された水や食料の摂取による感染例が多い。アメリカでは全数は減少傾向にあるものの、ダニの活動時期に当たる6~9月の症例数が増加している [9]。また猫や犬を介した症例も多い [10]。ほかの国や地域では特徴的な発生は少ないが、野生齧歯

[†] 連絡責任者：堀田明豊 (国立感染症研究所獣医科学部第三室)

〒162-8640 新宿区戸山1-23-1 ☎03-4582-2753 FAX 03-5285-1179 E-mail: ahotta@niid.go.jp

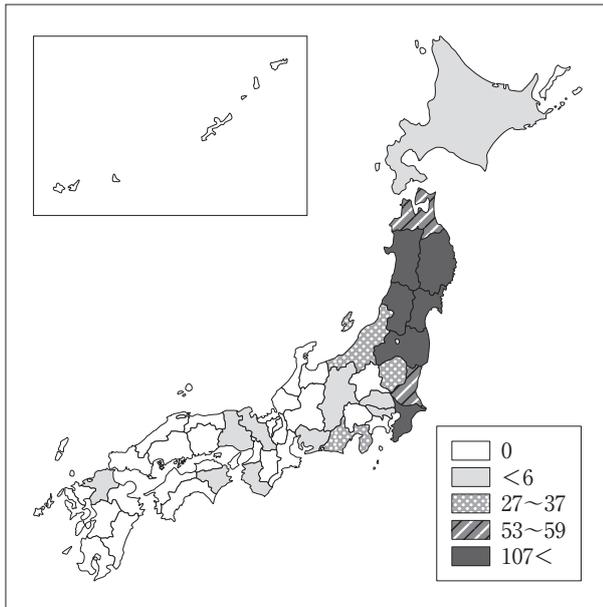


図1 日本の野兎病発生状況 (参考文献 [11] より改変)

類動物やノウサギなどの動物個体数と人の症例数の正の相関が示されている。

日本では1924年以降、1,400程の症例があった。第二次世界大戦終戦後から1963年までは毎年20例以上記録されていたが、その後減少した。ほとんどが東北地方及び関東地方東部における散发例で(図1)、狩猟期である11~1月と、マダニが活発に行動する時期である4~6月に多く、患者は20歳以上の男性に多い傾向にあった [11]。近年の発生はきわめてまれである。

4 感染源と感染経路

F. tularensis は、哺乳類190種、鳥類23種、両棲類3種、マダニなどの無脊椎動物88種から検出されている [12]。人はおもにこれら動物との接触時に皮膚や粘膜(目、気道など)を介して感染する。人から人への感染はない。海外では感染動物の屍体や糞尿により汚染された飲用水や河川からの水系感染、塵芥の吸引による呼吸器感染や、蚊や吸血アブの刺咬による感染例もある。日本国内症例の感染源は、93%がノウサギ、1.5%がクマ、リス、ムササビ、キジなどの野生動物、0.7%がマダニとされている [11]。東北地方各県及び千葉県の人、ノウサギ、ダニ及びヒミズなどから菌分離が成功している [13]。

5 人の野兎病

潜伏期間は3日を中心に、2~10日がほとんどである。非特異的な感冒様症状、発熱、頭痛、悪寒、戦慄、筋肉痛、関節痛などを呈し、その後、弛緩熱として長期化する。多くの場合、菌の侵入部位に関連した局所リンパ節の腫脹、膿腫化が認められる。臨床像から、リンパ節腫

表 野兎病の病型、症状及び国内症例数

リンパ節腫脹	病型	症状など	症例数	%
あり	リンパ節型	所属リンパ節の腫脹のみ	627	61.9
	潰瘍リンパ節型	初感染巣の潰瘍や壊死、所属リンパ節の腫脹、化膿、潰瘍	213	21
	扁桃リンパ節型	口腔及び扁桃の潰瘍、下顎頸部リンパ節の腫脹	50	4.9
	眼リンパ節型	羞明、流涙、眼瞼浮腫、結膜炎	38	3.8
	鼻リンパ節型	鼻ジフテリア様痂皮、下顎頸部リンパ節の腫脹	5	0.5
なし	チフス型	悪寒や戦慄を伴う発熱、頭痛、髄膜刺激症状	53	5.2
	胃型	急性腹症	1	0.1
	肺型	発熱、咳、胸痛、肺炎症状	0	
	判別不能	—	26	2.6

参考文献 [14] より改変

脹を伴う、リンパ節型、潰瘍リンパ節型、扁桃リンパ節型、眼リンパ節型及び鼻リンパ節型と、リンパ節腫脹を伴わない、チフス型、胃型及び肺型に分けられる(表)。リンパ節腫脹が伴わない場合、症状に特徴がなく、診断が遅れることが多い。海外では、蚊やアブの吸血により皮膚に潰瘍を形成する潰瘍リンパ節型、汚染された水や食物を介して感染し、扁桃リンパ節が腫脹する扁桃リンパ節型、塵埃の吸入によるチフス型、肺型も多い。北米分布の subsp. *tularensis* 感染による肺炎型は重篤となり、無処置の場合、死亡することもある。日本ではノウサギ解体時に手指から感染し、腋窩リンパ節が腫脹するリンパ節型が多い。人の死亡例はない [14]。治療には、ゲンタマイシンやストレプトマイシン、ドキシサイクリン、クロラムフェニコール、シプロフロキサシンの投与が推奨されている。 β ラクタム系抗生物質は一般に無効である。鑑別疾患は結核、ブルセラ症、ペスト、ツツガムシ病、日本紅斑熱、猫引っかき病などである [15]。人の野兎病は感染症法で四類感染症に指定されている。診断した医師は、届出基準に基づき、ただちに最寄りの保健所長を経由し、都道府県知事に届け出なければならない。

6 動物の野兎病

動物は種により *F. tularensis* に対する感受性が異なる。小型の野生動物、特にウサギ目や齧歯類動物は感受性が高く、感染により敗血症死する。プレーリードッグ、マスクラット、ビーバー、レミング、リスなどの野生動

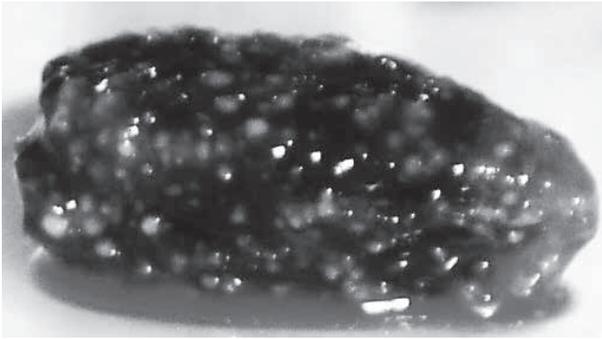


図2 感染ノウサギの脾臓断面 (参考文献 [21] より転載)

物でも感染死亡例が多数あるが、生前の症状が観察されることは少ない。菌はおもにリンパ節や脾臓、肝臓で増殖する (図2)。他の動物種は抵抗性と考えられているが、病原性が高い subsp. *tularensis* が分布する北米では羊や馬、猫、犬の斃死例もある。猫は犬と比較して感受性が高く、急性リンパ節炎、口腔内潰瘍などを呈し、斃死することもあり、人の感染源となっている [16]。これら動物は、節足動物の吸血、斃死体のカニバリズム、汚染した生水の飲水などにより感染すると考えられている。実験動物ではマウスが高感受性で、10個の菌の接種により14日程で斃死する [17] が、家兎は比較的感受性が低く、subsp. *tularensis* 以外には耐性である。家畜 (馬、めん羊、豚、イノシシ、ウサギ) の野兎病は、家畜伝染病予防法で届出伝染病に指定されている。

7 診 断

野兎病の診断のポイントは、患者・患畜の野兎病発生地域における活動歴、野生動物や吸血性節足動物との接触歴についての問診である。確定診断は、血清抗体価の上昇、菌特異的抗原や遺伝子の検出及び菌分離による。

血清抗体価は一般に凝集反応法にて測定する。抗体は感染10~20日後から検出されるため、それ以降に採取した回復期血清が急性期血清の4倍以上の凝集力価であった場合、陽性とする。凝集反応にて陽性であった場合、ELISA法やウエスタンブロット法、間接蛍光抗体法などにより特異的反応の確認が推奨される [18]。患者は回復後、高い抗体価を持続するが、再感染することもある。抗原検出は直接蛍光抗体法やパラフィン包埋切片の免疫染色法 [19]、遺伝子検出は *fopA* や *tul4* 遺伝子領域などを増幅するPCR法 [20] が実施されている。菌分離はバイオセーフティ上、推奨されない。また抗生物質投与後の患者からの菌分離は困難である。

人用の野兎病診断キットとしては、IgG/IgM抗体検出用のELISA法、抗体や抗原検出用のイムノクロマト法、リアルタイムPCR法などのキットが海外メーカーにより製造・販売されていて、一部は国内でも入手可能である。行政検査は、国立感染症研究所獣医学部で受

け付けている。

8 対 策

野兎病の予防対策は、むやみに野生動物 (特に体調不良や斃死したノウサギ) を触らないことである。止むを得ず取り扱う場合は、マスク及びビニール製手袋の装着が望ましい。流行地の山野で行動する場合は、長ズボンや長袖シャツなどを着用して肌を露出を少なくし、防虫剤や忌避剤を使用し、節足動物による吸血を防ぐこと、生水は飲まないこと、などの注意が必要である。一般に使用可能なワクチンはない。野兎病菌は消毒剤や加熱により容易に感染性を失うが、感染にて敗血症死した動物の臓器中には 10^9 cfu/g 程の菌が検出されることもあり [21]、それらは低温では長期間生存する。疑い検体や感染源動物の取扱い後は、消毒、滅菌、保管に十分注意する必要がある。

9 近年の国内症例

2008年に千葉、福島及び青森県でノウサギ解体時に感染した典型的な野兎病症例があった。以下にその詳細を紹介する。

感染者1 (74歳男性) は、ノウサギを解体し、その肉を煮て、友人2名と喫食した。その8日後、39℃台の発熱、左腋窩リンパ節の腫れが認められ、22日後に抗体検査にて野兎病と診断された。友人2人に異常は認められなかった。

感染者2 (57歳男性) は、猟犬が啜ってきた削瘦したノウサギを解体した3日後に発熱、悪寒、右腋窩部のリンパ節腫脹及び右手の既存の傷の化膿を認めたため受診した。セフェム系の抗生物質投与によりリンパ節腫脹が縮小したが、完治しなかったため、野兎病が疑われた。12回のストレプトマイシンの筋肉内注射後、約2カ月のミノサイクリンの経口投与により完治した。病変部検体及びノウサギ検体から、同一性状の *F. tularensis* DNAが検出されたことから、分子生物学的に感染源がノウサギと特定された。本事例でノウサギを譲り受けた知人も同様の症状が認められたようであるが、医療機関を受診しなかったため、報告に至っていない [22]。

感染者3 (41歳男性) は、斃死間もないノウサギを、手袋を装着、マスクを装着せず解剖した。その8日後、高熱、筋肉痛、関節痛、頭痛を呈し近医を受診したが、リンパ節腫脹や潰瘍が認められなかったため、野兎病と診断されなかった。しかしノウサギから *F. tularensis* が分離され、患者の血清診断で陽性であったため、野兎病と診断された [23]。また解剖を補助した24歳男性 (感染者4) も血清診断で陽性であったため、不顕性感染例とされた。

以上4例の回復期血清の凝集力価はいずれも80倍以上

上で、*F. tularensis* 特異的抗原であるリポ多糖体に対する反応も確認された [18]。以降 2018 年まで、野兎病は国内で 4 例報告されたが、いずれもノウサギとの接触歴はなく、感染源は不明である。今後、類似症例に注意する必要があるだろう。

10 おわりに

野兎病の主要感染源であるノウサギの国内生息数は戦後から激減したと推定される。また食習慣の変化や狩猟者への啓発等の影響もあり、国内の野兎病発生はきわめてまれとなった。しかし *F. tularensis* は限定的ではあるが現在も日本の環境中に分布していると考えられる。今後、国内で流行する可能性は低いかもしれないが、ドイツのように再興感染症として増えている地域もある。野兎病は疑って検査しなければ診断がつかない場合が多いため、獣医師や医師は患者や野兎病流行地における野生動物などとの接触歴を聴取し、鑑別が必要な疾患とあわせて野兎病の可能性を検討してほしい。

参考文献

- [1] Ellis J, Oyston PC, Green M, Titball RW : Tularemia, Clin Microbiol Rev, 15, 631-646 (2002)
- [2] Kingry LC, Petersen JM : Comparative review of *Francisella tularensis* and *Francisella novicida*, Front Cell Infect Mi, 4, 35 (2014)
- [3] Eden JS, Rose K, Ng J, Shi M, Wang Q, Sintchenko V, Holmes EC : *Francisella tularensis* ssp. *holarctica* in Ringtail Possums, Australia, Emerg Infect Dis, 23, 1198-1201 (2017)
- [4] Ulu-Kilic A, Doganay M : An overview: tularemia and travel medicine, Travel Med Infect Di, 12, 609-616 (2014)
- [5] Hestvik G, Warns-Petit E, Smith LA, Fox NJ, Uhlhorn H, Artois M, Hannant D, Hutchings MR, Mattsson R, Yon L, Gavier-Widen D : The status of tularemia in Europe in a one-health context: a review, Epidemiol Infect, 143, 2137-2160 (2015)
- [6] Maurin M, Gyurancz M : Tularemia: clinical aspects in Europe, Lancet Infect Dis, 16, 113-124 (2016)
- [7] Desvars A, Furberg M, Hjertqvist M, Vidman L, Sjöstedt A, Rydén P, Johansson A : Epidemiology and ecology of tularemia in Sweden, 1984-2012, Emerg Infect Dis, 21, 32-39 (2015)
- [8] Faber M, Heuner K, Jacob D, Grunow R : Tularemia in Germany—A Re-emerging Zoonosis, Front Cell Infect Mi 8, 40 (2018)
- [9] Friend M : Tularemia, Circular, USGS Numbered Series 1297, 67, U.S. Geological Survey, Virginia (2006), (online), (<http://www.nwhc.usgs.gov/publications/tularemia/>), (accessed 2017-08-25)
- [10] Kwit NA, Schwartz A, Kugeler KJ, Mead PS, Nelson CA : Human tularaemia associated with exposure to domestic dogs-United States, 2006-2016, Zoonoses Public Hlth (2018)
- [11] Ohara Y, Sato T, Homma M : Epidemiological analysis of tularemia in Japan (yato-byo), FEMS Immunol Med Mic, 13, 185-189 (1996)
- [12] Mörner T : The ecology of tularemia, Rev Sci Tech OIE, 11, 1123-1130 (1992)
- [13] 藤田博己 : 日本の野兎病研究初期における分離株の消息調査および大原研究所蒐集の野兎病菌とその関連菌種の保存株リスト, 大原年報, 37, 5-12 (1994)
- [14] Ohara Y, Sato T, Fujita H, Ueno T, Homma M : Clinical manifestations of tularemia in Japan-analysis of 1,355 cases observed between 1924 and 1987, Infection, 19, 14-17 (1991)
- [15] World Health Organization : WHO guidelines on tularemia, World Health Organization, Geneva (2007), (online), (https://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_EPR_2007_7.pdf?ua=1), (accessed 2018-08-01)
- [16] Mani RJ, Morton RJ, Clinkenbeard KD : Ecology of tularemia in central US endemic region, Current Tropical Medicine Report, 3, 75-79 (2016)
- [17] Hotta A, Fujita O, Uda A, Yamamoto Y, Sharma N, Tanabayashi K, Yamada A, Morikawa S : Virulence of representative Japanese *Francisella tularensis* and immunologic consequences of infection in mice, Microbiol Immunol, 60, 168-176 (2016)
- [18] Sharma N, Hotta A, Yamamoto Y, Fujita O, Uda A, Morikawa S, Yamada A, Tanabayashi K : Detection of *Francisella tularensis*-specific antibodies in patients with tularemia by a novel competitive enzyme-linked immunosorbent assay, Clin Vaccine Immunol, 20, 9-16 (2013)
- [19] Asano S, Mori K, Yamazaki K, Sata T, Kanno T, Sato Y, Kojima M, Fujita H, Akaike Y, Wakasa H : Temporal differences of onset between primary skin lesions and regional lymph node lesions for tularemia in Japan: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 19 skin cases and 54 lymph node cases, Virchows Arch, 460, 651-658 (2012)
- [20] Fujita O, Hotta A, Uda A, Yamamoto Y, Fujita H, Shinya F, Asano S, Morikawa S, Tanabayashi K, Yamada A : Identification of the source of *Francisella tularensis* infection by a multi-locus variable-number tandem repeat analysis, Jpn J Infect Dis, 66, 543-545 (2013)
- [21] Hotta A, Tanabayashi K, Fujita O, Shindo J, Park CH, Kudo N, Hatai H, Oyamada T, Yamamoto Y, Takano A, Kawabata H, Sharma N, Uda A, Yamada A, Morikawa S : Survey of *Francisella tularensis* in wild animals in Japan in areas where tularemia is endemic, Jpn J Infect Dis, 69, 431-434 (2016)
- [22] 福島県保健福祉部感染・看護室 : 国内における野兎病の発生について, 平成 22 年度動物由来感染症対策技術研修会, 東京 (2010)
- [23] 朴 天鎬 : 日本の野兎病の病理と疫学, 病理と臨床, 30, 787-794 (2012)