

ワンヘルスに関する連携シンポジウム

—ヒトと動物の共通感染症—

日時 平成30年 **2月11日**(日)
14:00~17:25 (受付時間13:45~)

会場 別府国際コンベンションセンター (ビーコンプラザ)
3階 国際会議室
(大分県別府市山の手町12番1号)

目次

プログラム P1

座長略歴

丸山 総一 氏 P2

苅和 宏明 氏 P3

演者略歴及び講演概要

好井 健太郎 氏 P5

田島 康敬 氏 P9

前田 健 氏 P13

西條 政幸 氏 P17

岩城 正昭 氏 P19

尾辻 健 氏 P23

プログラム

-
1. 【開会挨拶】 14:00～14:10 厚生労働省
公益社団法人日本医師会
公益社団法人日本獣医師会
-
2. 【基調講演】 14:10～14:20 **「動物由来感染症における最近の動向と対策」**
厚生労働省健康局結核感染症課
-
3. 【講演】 14:20～17:20 座長：日本大学生物資源科学部 教授 丸山 総一
北海道大学大学院獣医学研究院 教授 苅和 宏明
- 【第1部】 14:20～16:00 **ダニ媒介感染症の現状と課題**
- 1 **ダニ媒介脳炎ウイルス(TBEV)への取り組み**
「日本におけるダニ媒介脳炎の現状と課題」
北海道大学大学院獣医学研究院 准教授 好井 健太郎
「当院でのダニ媒介脳炎の臨床、病理学的所見」
市立札幌病院神経内科 部長 田島 康敬
- 2 **重症熱性血小板減少症候群(SFTS)のその後**
「SFTSウイルスに関する最近の知見」
山口大学共同獣医学部 教授 前田 健
「重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の疫学的、臨床的、病理学的知見」
国立感染症研究所ウイルス第一部 部長 西條 政幸
-
- 【休憩】 16:00～16:10
-
- 【第2部】 16:10～17:00 **コリネバクテリウム・ウルセランス感染症の現状と課題**
「コリネバクテリウム・ウルセランス感染症 –ジフテリア類似の人獣共通感染症–」
国立感染症研究所細菌第二部 主任研究官 岩城 正昭
「国内初のCorynebacterium ulcerans感染による死亡例を経験して」
産業医科大学病院集中治療部 修練指導医 尾辻 健
-
4. 【総合討論】 17:00～17:20
-
5. 【閉会挨拶】 17:20～17:25 厚生労働省健康局結核感染症課
-

● 講演資料

本日の講演資料は、後日厚生労働省ホームページにおいてダウンロードいただけます。

ホームページURL：

<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000190453.html>

(右記QRコードよりアクセス可能です)



座長略歴

丸山 総一 氏

略歴

1982年	日本大学農獣医学部獣医学科卒業
1984年	東京大学大学院農学系研究科修了(農学修士)
1984年～1985年	財団法人 競走馬理化学研究所(研究部分析開発課) 勤務
1985年～1992年	日本大学農獣医学部(現・日本大学生物資源科学部) 助手
1992年	博士(獣医学)取得
1992年～1998年	日本大学農獣医学部(現・日本大学生物資源科学部) 専任講師
1995年～1996年	カリフォルニア大学デイビス校客員研究員
1998年～2005年	日本大学生物資源科学部 助教授
2005年	「猫ひっかき病の疫学に関する研究」で日本獣医学会賞受賞
2005年～現在	日本大学生物資源科学部 教授

座長略歴

菊和 宏明 氏

略歴

1986年	北海道大学大学院獣医学研究科修士課程修了
1986年	武田薬品工業(株) 入社
1990年	北海道大学獣医学部 助手
1995年	北海道大学より学位 博士(獣医学)を取得
1996年	北海道大学大学院獣医学研究科 講師
1999年	北海道大学大学院獣医学研究科 助教授
2007年	北海道大学大学院獣医学研究科 准教授
2013年～現在	北海道大学大学院獣医学研究院 教授

演者略歴及び講演概要

好井 健太郎 氏

略歴

2005年	北海道大学大学院獣医学研究科 博士課程修了
2005年	北海道大学大学院獣医学研究科 助手
2007年	北海道大学大学院獣医学研究科 助教
2007年～2009年	米国テキサス大学医学校 客員研究院
2013年～現在	北海道大学大学院獣医学研究科 准教授

連携シンポ 1

日本におけるダニ媒介脳炎の現状と課題

○好井健太朗

北海道大学大学院獣医学研究院 公衆衛生学教室

ダニ媒介脳炎ウイルス (TBEV) は、フラビウイルス科フラビウイルス属に属する人獣共通感染症の原因ウイルスで、自然界ではマダニによって媒介される。TBEVはマダニの中で、経齢間伝達及び経卵巣伝達することが知られており、すなわちマダニの中で世代を超えて長期間ウイルスが維持されることが可能である。小型野生げっ歯類を中心にさまざまな野生動物とマダニの間で感染環が維持されているが、感染マダニの吸血により伴侶動物、産業動物や人を含めた幅広い動物種に感染する。また、産業動物の生乳を介した人への感染がヨーロッパで報告されている。

ダニ媒介脳炎 (TBE) はユーラシア大陸の広域で発生しており、年間一万人前後の患者が発生しており、患者報告地域も拡大している。主な媒介マダニは *Ixodes* 属のマダニで、その生息地域と患者発生地域には相関があるが、近年は韓国など、*Ixodes* 属のマダニが生息しない地域においても TBEV の分離の報告がある。

人が TBEV を保有するダニに吸血された場合の発症率は 5～30% と報告されており、通常 7～14 日間の潜伏期を経て発症する。発症初期は頭痛、発熱、関節痛や筋肉痛等の症状が見られ、重症化した場合、髄膜脳炎により精神錯乱・昏睡・痙攣及び麻痺等の中枢神経症状が認められる。致死率は数%～数十%との報告がされている。脳炎から回復後も 40～60% の患者で知覚障害、運動障害などの後遺症が残る。またウイルス特異的な治療法はなく、過去に TBE 特異的人免疫グロブリン製剤が有効として使われてきたが、近年の研究では副作用の懸念がされており推奨はされていない。従って、TBE 患者への対応には対症療法が中心となる。

TBE の予防のためのワクチンは海外で数社から製造されており、疫学的にも有効であることが示されている。しかしこれらのワクチンは日本では未認可であり、一部のトラベルクリニック等において保険適用外でのみ接種可能である。

【日本におけるダニ媒介脳炎】

日本では、1990 年代前半まで TBEV は存在しないと考えられてきた。しかし、1948 年の東京近郊で発生した日本脳炎疑い患者 2 例から、当時未同定のウイルスが分離されている。その後 40 年以上経って、遺伝子解析により TBEV の一遺伝子型に分類されることが明らかになり、TBEV の感染者が戦後間もない時期に本州において発生していた事が

示された。

1993 年に北海道の道南地域において、国内初の TBE 確定診断症例が発生した。患者は発熱、髄膜刺激症状、全身痙攣、意識障害等の脳炎症状を呈した。抗体検査の結果、TBEV に対する高い中和抗体価が認められ、かつ急性期から回復期にかけて有意に上昇していたため、TBEV に感染していたと診断された。

この患者は海外渡航歴もないことから、国内における感染が疑われた。われわれは患者発生地域近辺における哺乳動物やマダニを対象とした調査を行い、抗 TBEV 抗体保有動物を検出するとともに TBEV を分離することで、同地域に極東型 TBEV の流行巣が存在することを示してきた。

その後 23 年間、TBE 患者の報告は無かったが、2016 年 8 月に 2 例目となる TBE 確定診断症例が北海道で発生した。患者は道内でダニに吸血され、発熱、筋肉痛、麻痺、意識障害、痙攣等の脳炎症状を呈し、ダニによる吸血から約 1 カ月後に亡くなった。中和試験により TBEV 特異的に抗体価の陽転が認められたため、TBE と確定診断された。さらに 2017 年には北海道の函館市及び札幌市において 3、4 例目の症例が発生し、3 例目の症例は治療の甲斐なく亡くなっている。

われわれは国内初の TBE 確定診断症例の発見以来、継続的に動物を対象とした血清疫学調査を行ってきている。北海道では広範な地域において、抗 TBEV 抗体を保有する動物が生息している事を明らかにしており、TBEV の流行巣が存在していることを示してきている。また道外においても、西日本を中心に TBEV もしくは TBEV に近縁のウイルスの流行巣が存在している可能性が示唆されている。

【TBEV の診断の問題点と新規診断法の開発】

TBEV の感染した患者の体内で、発症後にウイルス血症が認められることは殆どなく、また髄液中からウイルスが検出される時期も限られるため、TBE の診断は血清学的診断法による特異的抗体の検出がメインとなる。不活化 TBEV を用いた IgG-ELISA、蛍光抗体法、HI 試験等による抗体検出法は簡便ではあるが、感度・特異度が十分ではなく、また他のフラビウイルスに対する抗体との交差反応性も示してしまう。そのため確定診断には IgM-ELISA 又は中和試験が必要となり、これらは感染症法の規定する診

断法にも挙げられている。不活化TBEVを抗原としたIgM-ELISAキットはヨーロッパにおいて販売されている。IgM-ELISAは陽性反応適中度は高いが、IgM抗体であるため検査の時期によっては感染していても検出されないことがあるため、陰性であってもTBE感染を否定することはできない。従って中和試験が標準的な診断法として用いられることが多く、高い信頼性とウイルス特異性を持っている。しかし中和試験では生ウイルスを使わなければならない、TBEVは三種病原体にあたり、使用にはBSL-3の実験施設及びその他TBEVを扱うための体制が必要となる。このような制約から、日本国内でTBEの診断が可能な施設は国立感染症研究所や北海道大学を含む数カ所に限られている。

そこでわれわれは、通常の実験室でも実施可能な中和試験の代替となる診断法の開発に関する研究を進めてきた。フラビウイルス属のウイルスの粒子は、エンベロープ膜を持つ小型球状であり、prM及びE蛋白がエンベロープ膜を構成している。このprM及びE蛋白を哺乳動物細胞で発現させると、エンベロープ膜のみで構成される、中空のウイルス様粒子(Subviral particles: SPs)が分泌される。われわれはこのSPsを用いて、幅広い哺乳動物種に適用可能なELISAによるTBEV特異抗体検出系を構築してきた。構築

したELISAは中和試験の成績と比較して高い敏感度及び特異度を示し、中和試験の代替法として有効であることが明らかになった。

【TBEVの流行制御に向けた課題】

以上のように、日本においてTBEは北海道を中心に常在している感染症であり、人がTBEVに感染する可能性は依然としてあると考えられる。これまでに報告のある重症患者以外にTBEV感染者がいなかったとは考えにくく、無症状感染者や軽症感染者、及び、脳炎などの重症患者であったが診断がつかなかった感染者は少なからずいるものと考えられる。この原因として医療関係者も含めてTBEに対する認知度が低く、そのため感染していても診断に至らなかったためだと考えられる。また、日本では現在、日本国内でTBEの確定診断が可能な施設は国立感染症研究所や北海道大学を含む数カ所に限られているという問題もある。TBEの国内における流行を制御するためにも、TBEに関する十分な周知・啓発活動を行うとともに、診断体制を確立し、人における感染状況の詳細を明らかにし、ワクチン等による適切な予防対策を図っていくことが重要である。

演者略歴及び講演概要

田島 康敬 氏

略歴

1984年	北海道大学医学部卒業
1988年	北海道大学大学院第一病理学講座卒業
1990年	City of Hope研究所 Division of Neuroscience 勤務
1994年	北海道大学神経内科勤務
1996年	ヴァージニア大学 Department of Microbiology 勤務
2000年～現在	市立札幌病院 神経内科

連携シンポ－ 2

当院でのダニ媒介脳炎の臨床、病理学的所見

○田島康敬¹⁾、矢口裕章¹⁾、水戸泰紀¹⁾、岩崎沙理²⁾、深澤雄一郎²⁾

¹⁾市立札幌病院 神経内科、²⁾市立札幌病院 病理診断科

ダニ媒介脳炎は、1993年、北海道道南地区において初めて発生が報告されて以降、2016年に当院での第2例目が発表されるまで報告はなかった。しかしながら、われわれの発表以降2017年8月までに新たなダニ媒介脳炎患者が2例報告されており、本疾患に対する適切な啓発がなされた結果であろうと考えられる。今回の年次大会においてわれわれの経験した症例の臨床所見、病理所見を提示することで、この疾患に対する理解をさらに深めていただければと考える。

症例；44歳男性

主訴；両下肢のしびれと脱力、歩行障害

既往歴、家族歴；特記事項なし

海外渡航歴；なし

現病歴；X年7月14日やぶの中に入り左腹部をダニに刺された。15日他院で刺咬部位を切除し、アモキシシリンが投与された。22日より腹部から大腿部にかけての違和感が出現し、23日より38℃の発熱、関節痛、筋肉痛が加わり、25日当科入院となった。

一般身体学的所見；体温37.6℃、血圧148/98mmHg、脈拍98回/分；整 左腹部に切除痕を認めた(図1)。血液学的検査ではWBC 8900/mm³、RBC560×10⁴/mm³、CRP<0.1mg/dl、その他の検査所見にも特記事項はなかった。

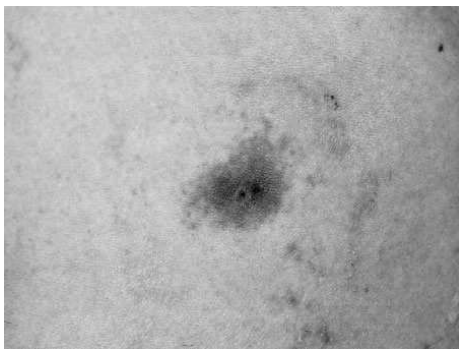


図1

神経学的所見；意識は清明で、項部硬直を含め髄膜刺激症状は認めなかった。脳神経系、小脳系に特記事項なし。上肢に異常所見なく、下肢には左側で軽度の脱力と筋緊張低下、左膝蓋腱反射低下、アキレス腱反射消失を認めた。病的反射は陰性であった。両下肢遠位優位にしびれ感、軽度の排尿障害を自覚した。感覚障害のレベルは明らかではなかった。

電気生理学的所見；末梢神経伝導速度の異常は確認されなかったが、両下肢後脛骨神経刺激でのF波の導出が不良であった(図2)。

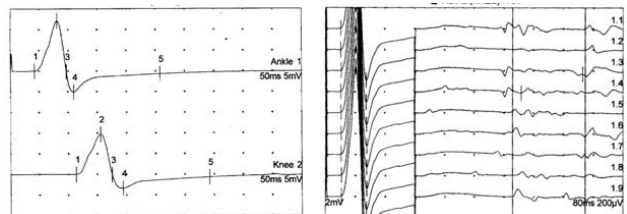


図2

画像所見；脳CTでは特記事項を認めなかった。胸腰髄MRIでは脊髓下端より頭側に伸びるT2高信号病変を認めた(図3B)。軸位断では脊髓前角が高信号であった。

髄液検査；細胞数339/mm³(多核球121 単核球218)、蛋白230mg/dl、糖47mg/dlであった。

経過；以上の臨床症状、検査結果、ダニ刺咬の契機からライム病による脊髓神経根炎を疑い、セフトリアキソンとステロイドパルス治療を開始した。入院翌日には両下肢の弛緩性麻痺、腱反射低下が進行した。同日の脊髓MRIではTh5までのT2高信号病変を認めた(図3A)。入院2日後に呼吸筋障害が加わり人工呼吸器を装着した。意識障害はなかったが、頸筋、顔面筋の脱力を認めた。四肢腱反射は消失した。免疫介在性末梢神経障害の関与を疑い、血漿交換療法を実施したが症状の改善は得られず、入院3日後には全身性けいれんを生じた。脳MRIでは基底核、視床、脳幹に対称性のFLAIR,T2高信号病変を認めた(図3C)。脳腫脹の急速な進行から、入院第10病日に臨床的に脳死と考えられる状態に移行し、第20病日に死去された。血清学的にボレリア抗体は陰性であったが、ダニ媒介脳炎ウイルス抗体価の上昇が確認された。



図3A



図3B

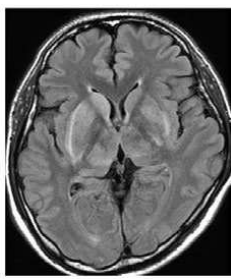
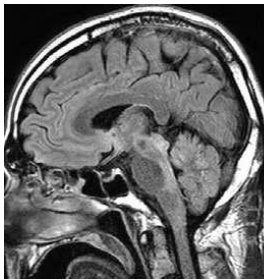


図3C

病理学的所見；死後3時間で病理解剖が実施された。神経系以外の臓器ではウイルス感染によると考えられる脾腫を認める以外の特記事項は確認されなかった。神経系では脊髄前角、延髄オリブ核、中脳黒質などの神経細胞

内にダニ媒介脳炎ウイルスが免疫組織化学的に証明された。さらにも膜下腔、坐骨神経 脊髄灰白質には高度な炎症性細胞浸潤が確認された。これらの所見はダニ媒介脳炎ウイルスによる炎症が髄膜、脳、脊髄、末梢神経へと広範に及んでいることを示唆し臨床所見と一致していた。

【結語】

1. 急速な経過で脳死に至ったダニ媒介脳炎を報告した。
2. 脳、脊髄MRI画像所見は従来までの報告に一致していた。
3. 病理学的に脳脊髄に広範な変化が認められ、免疫組織学的に神経細胞体内にダニ媒介脳炎ウイルスが証明された。
4. 類似の臨床所見、脳脊髄画像所見を呈する症例では、本邦においてもダニ媒介脳炎を鑑別として考慮する必要がある。
5. 発症予防対策、さらにいったん発症した際の有効な治療法の開発が必要である。

【引用文献】

- [1] A.Bender, G Schultre-Altendorneburg, EU Walther, H-W Pfister Severe tick borne encephalitis with simultaneous brain stem, bithalamic, and spinal cord involvement documented by MRI. J Neurol Neurosurg Psychiatry 76:135-137 (2005).
- [2] Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. Lancet 371:1861-1871 (2008)

演者略歴及び講演概要

前田 健氏

略歴

1996年	東京大学大学院農学生命科学研究科博士課程修了
1994年	日本学術振興会特別研究員(DC1)
1996年	日本学術振興会特別研究員(PD)
1996年	山口大学農学部 准教授
2001年～2003年	マサチューセッツ州立大学医学部 客員研究員
2009年～現在	山口大学農学部(現、共同獣医学部) 教授(現職)

連携シンポ 3

SFTS ウイルスに関する最近の知見

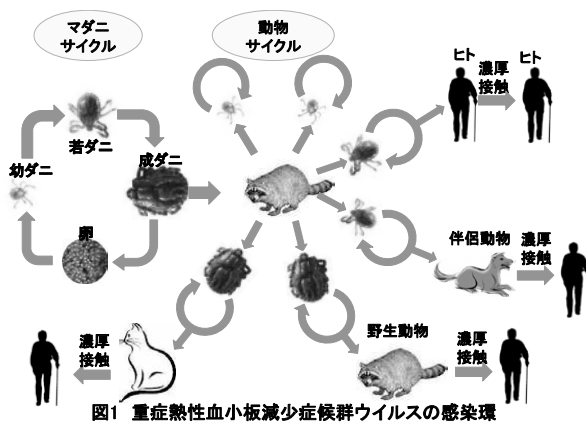
○前田 健
山口大学共同獣医学部

はじめに

SFTS ウイルスは2011年に中国で報告され、2012年12月に国内で発見されて以降、かなりのデータが蓄積されてきた。その中で、マダニによる刺咬以外の感染も明らかになりつつある。それら最近の知見を紹介したい。

1. SFTS ウイルスの感染環 (図1)

SFTS ウイルスには2つのサイクルがある。



1) マダニサイクル

ウイルスがマダニにより維持されている。マダニは卵→幼ダニ→若ダニ→成ダニ(→卵)とステージを変えるが、その際に吸血を行う。主に、フタトゲチマダニがSFTSウイルスの主要なベクター(媒介動物)と言われているが、フタトゲチマダニにおける全ステージでのウイルス維持が証明されている(未発表)。特に、メスの成ダニは大量の卵を産卵する。この際に、ウイルス保有成ダニからから多くのウイルス保有幼ダニが誕生する。

2) 動物サイクル

SFTS ウイルスは感染動物体内で増殖し、血液中を循環している。マダニは刺咬中にウイルスを取り込み感染する。一頭の感染動物から多数のSFTSウイルス保有マダニが生じる。

ヒト、伴侶動物、野生動物はSFTSウイルス保有マダニの刺咬により、ウイルスに感染する。

3) その他の感染経路

SFTS患者から医師、家族、納棺師などが濃厚接触(ウイルスが含まれる患者からの排泄物)により感染することが中国・韓国で報告されている。

SFTSが強く疑われるネコの咬傷によりヒトがSFTSを発

症し死亡した例が国内で報告された。

SFTSを発症したイヌとの濃厚な接触(?)により飼い主の発症が報告されている。

2. SFTS ウイルスの国内での感染状況

SFTS ウイルスはヒトを含むさまざまな動物に感染する。表1は2007年以降に得られた和歌山県の野生動物における抗SFTSウイルス抗体保有率を示している。陽性率が若干の違いは認められるが、サルを含む多くの野生動物がSFTSウイルスに感染していた。

表1 和歌山県の動物における抗SFTSV抗体保有率

動物種	検査頭数	陽性数	陽性率(%)
アライグマ	2742	673	24.6
タヌキ	595	48	8.2
イノシシ	95	4	4.2
シカ	13	1	7.7
アナグマ	122	22	18.0
ハクビシン	53	7	13.2
イタチ	20	2	10.0
サル	29	5	17.2
ウサギ	4	1	25.0
キツネ	2	0	0

図2は山口県のイノシシとシカの抗SFTSウイルス抗体保有率を2010年以降比較した結果である。シカでは43.7%、イノシシでは9.5%が抗SFTS抗体を保有していた。

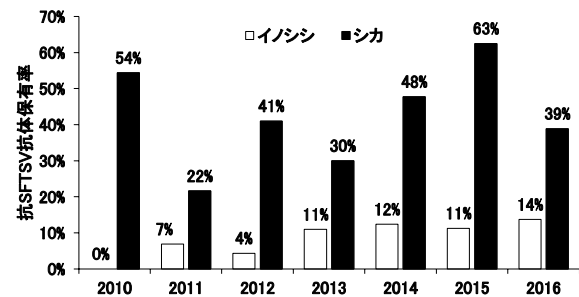


図2 山口県のイノシシとシカの抗SFTSV抗体保有率

表2は地域別のイノシシの抗SFTSV抗体保有率の結果を示す。驚くべきことに、山口の別地域(山口B)ではイノシシが44.8%の高い陽性率となっている。山口Aとは異なる感染環を取っている可能性がある。

表2 イノシシにおける抗SFTSV抗体保有率の地域別比較

	山口A	山口B	四国A	四国B	中部A	中部D	関東A	関東B
検査頭数	443	29	16	25	58	57	28	14
陽性頭数	42	13	1	2	1	0	0	0
陽性率(%)	9.5%	44.8%	6.3%	8.0%	1.7%	0.0%	0.0%	0.0%

表3は地域別のシカの抗SFTSV抗体保有率の結果を示す。シカなどの反芻獣がSFTSVの増幅動物であると中国や

日本で言われているが、あまり陽性率が高くない地域も多い。一方、東京都に隣接する中部Cや関東Aでもシカが陽性となっているのは興味深い。

表3 シカにおける抗SFTSV抗体保有率の地域別の比較

	山口A	四国A	四国B	中部B	中部C	中部D	関東A	関東B
検査頭数	591	15	15	47	32	31	15	10
陽性頭数	258	0	0	0	6	0	3	0
陽性率(%)	43.7%	0.0%	0.0%	0.0%	18.8%	0.0%	20.0%	0.0%

3. 感染が拡大している地域の存在

SFTSは西日本の地方病だと思われるが、表3でも示したように東京に隣接する2県にもSFTSVが蔓延しつつある。更に、和歌山県のアライグマとタヌキの抗体保有率を年毎に比較した結果、2007年には陽性がいなかったが、2008年にはアライグマ、2010年にはタヌキでSFTSVに対する抗体が陽転した(図3)。その後、徐々に抗体の保有率が上昇し、2015年にはアライグマの半数がSFTSV感染歴を有していた。タヌキもアライグマ程ではないが陽性率の上昇が認められた。この地域のようにSFTSVの分布が拡大している地域もあるので現在発生のない地域でも注意が必要である。

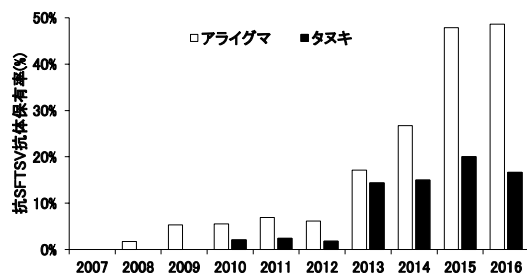


図3 和歌山のアライグマとタヌキにおける抗SFTSV抗体保有率の推移

4. 健康な動物でもウイルスを保有している可能性

表4はアライグマの血清中におけるSFTSV遺伝子の検出を示している。有害鳥獣として捕獲しているので基本的には健康なアライグマであるが、そのうち2.5%の血液にウイルスが存在していた。これら陽性アライグマの血液を吸引したマダニはSFTSウイルス陽性になり、次の動物への感染源となる。

表4 和歌山県のアライグマからのSFTSV遺伝子検出率(2013-2016)

	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	合計
検査頭数	48	37	69	75	51	44	67	57	62	83	93	104	790
陽性頭数	1	0	0	2	2	2	1	1	1	2	3	5	20
陽性率	2.1%	0.0%	0.0%	2.7%	3.9%	4.5%	1.5%	1.8%	1.6%	2.4%	3.2%	4.8%	2.5%

さらに、山口県の動物病院に来院した飼育犬の抗体保有率を調べた結果、3.7%がSFTSVに感染歴を有していた。驚くべきことに、1.5%が血液中にSFTSVを保有していることが判明した(表5)。これら陽性の犬は全て健康であることから、身近の健康な犬がSFTSVを保有していることが判明した。

表5 山口県の飼育犬でのSFTSV抗体とSFTSV遺伝子検出

	抗SFTSV抗体	SFTSV遺伝子
検査頭数	136	136
陽性頭数	5	2
陽性率	3.7%	1.5%

5. 発症猫と発症犬の発見

2017年4月以降、発症猫7頭、発症犬1頭(2018年1月現在)が立て続けに発見された。その詳細は会場で紹介するが、血液・口腔拭い液・直腸拭い液からのRT-PCRによる遺伝子検出と、ELISAによる抗SFTSV IgM抗体の検出により確定診断を行っている。感染から回復した猫の経過を調べた結果、急性期におけるIgM抗体の検出、回復期におけるIgG抗体の上昇はSFTSVの診断に有用であることが判明した(図4)。

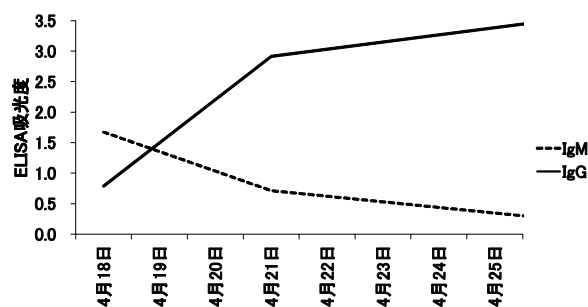


図4 発症猫における抗体の推移

おわりに

1. 獣医師・動物看護師は発症猫、発症犬が存在すること
 2. 飼い主はペットがSFTSVに感染して、動物からの分泌物にSFTSVが排泄されること
 3. 医師はマダニだけではなく、動物からSFTSVに感染する可能性があること
- など、今までにはない感染経路があることを知っていただきたい。

演者略歴及び講演概要

西條 政幸 氏

略歴

1987年	旭川医科大学医学部 卒業
1987年～1997年	同大学小児科学教室に在籍
1991年	旭川医科大学 医学研究科(大学院) 修了(医学博士)
1991年～1994年	名寄市立総合病院小児科医長
1995年～1996年	JICAザンビア感染症対策プロジェクト(専門家)
1997年	国立感染症研究所ウイルス第一部外来性ウイルス室 (現, 第一室) 研究員
1999年	国立感染症研究所ウイルス第一部主任研究官
2007年	国立感染症研究所ウイルス第一部第三室長
2010年～現在	国立感染症研究所ウイルス第一部長

連携シンポ－4

重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) の疫学的、臨床的、病理学的知見

○西條政幸

国立感染症研究所ウイルス第一部

【はじめに】

重症熱性血小板減少症候群 (severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS) は、2011年に中国の研究者等によって初めて報告された新興ウイルス感染症で、新規のブニヤウイルス (SFTSウイルス, SFTSV) が病原体である。マダニ媒介性ウイルス感染症でもある。致死率は極めて高く、SFTSの臨床的特徴、ウイルスの性質、ヒトへの感染経路、等は、クリミア・コンゴ出血熱 (CCHF) のそれに類似する。

【発表内容】

1. SFTSVの自然界における存在様式 (生活環) とヒトへの感染経路

SFTSVは野生動物とマダニの間で維持されている (図1)。ヒトはウイルスを有するマダニに咬まれて発症する。日本においてヒトへのSFTSVの感染を媒介するマダニは、フタトゲチマダニとタカサゴキララマダニである。ただし、SFTS患者の約半数でマダニに咬まれた事実が確認されない。

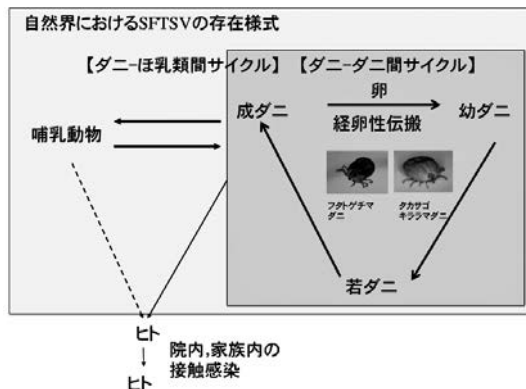


図1 SFTSVの自然界における

存在様式 (生活環) とヒトへの感染経路。

多くはマダニに咬まれてSFTSVに感染するが、まれにヒトからヒトへの感染 (接触感染) する場合がある。

2. SFTSの日本における流行状況

日本では西日本 (沖縄, 九州, 四国, 中国地方, 関西, 紀伊地方) で流行している。2015年には三重県と石川県で、2016年には沖縄県で患者発生が初めて確認された。SFTSはマダニ媒介性感染症であることから、マダニの活動が活発になる初夏から夏にかけて患者発生が増加するが、秋にも患者が増加する、いわゆる二峰性流行パターンを示す (図2)。

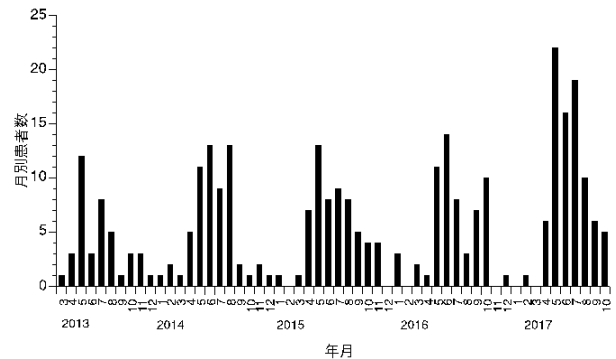


図2 日本におけるSFTSの月別患者報告数

3. SFTSの臨床症状と感染病理

発熱, 全身倦怠感, 下痢等の消化器症状が認められる場合が多い。意識障害も半数以上で認められる。リンパ節腫大もよく認められる症状である。意識障害 (痙攣を含む), 血小板数低値, AST高値, 腎不全, 血液凝固系の異常を伴うことと高齢であると予後不良の因子である。致死率は約20%である。

多くの患者で血球貪食症候群の所見が認められる。そのためステロイド療法等の治療がなされるが、そのSFTSに対する治療効果は証明されていない。

4. 最近の話題

- 1) SFTS患者の意識障害が原因において、器質的な変化が生じている場合があることが明らかにされた。
- 2) SFTS患者ではファビピラビルがSFTS患者の治療に有効である可能性が示された。ファビピラビルが、SFTSVの増殖をin vitro及びin vivo (インターフェロン受容体欠損マウス, IFNARKO/C57BL/6マウス) で抑制し、かつ、SFTSV感染症に対する発症予防効果及び治療効果を有することが報告された。
- 3) ペット (イヌ, ネコ) からヒトがSFTSVに感染し、SFTSを発症する場合があることが報告された。ヒトにSFTSVを感染させたペットはSFTS様症状, 検査成績を示していた。

【終わりに】

SFTSは自然界に存在する感染症であり、今後も流行は続く。有効なワクチンによる予防法や抗ウイルス薬による特異的な治療法を開発することが急務である。動物、とりわけペットからSFTSVに感染し、SFTSを発症した患者が確認された。病気の動物 (ペット) と接触する機会の多い獣医師、患者と接触する機会の多い医師への感染対策の啓発が重要な課題である。

演者略歴及び講演概要

岩城 正昭 氏

略歴

1982年	東京大学農学部農業生物学科 卒業
1984年	東京大学大学院農学系研究科農芸化学専門課程修士課程 修了
1984年～現在	国立予防衛生研究所(現在は国立感染症研究所に改称) 食品衛生部(のちに食品衛生微生物部に改称)
1990年	農学博士(東京大学)
1993年～1995年	仏国パスツール研究所 Unité de Biochimie des Régulations Cellulaires (最初の一年間は科学技術庁長期在外研究員)
2000年～現在	国立感染症研究所 細菌・血液製剤部(のちに細菌第二部に改組)。 現在は細菌第二部主任研究官
2009年, 2011年	WHOテンポラリーアドバイザー (ジフテリア、破傷風及び関連ワクチンのRecommendation制定)

連携シンポ－5

コリネバクテリウム・ウルセランス感染症－ジフテリア類似の人獣共通感染症－

○岩城正昭

国立感染症研究所 細菌第二部

毒素原性 *Corynebacterium ulcerans* はジフテリア菌 *Corynebacterium diphtheriae* の近縁菌でありジフテリア毒素を産生する。*C. ulcerans* による感染症は *C. diphtheriae* によるジフテリアと臨床的に区別が困難である。また、欧州 ECDC や英国 Public Health England ではジフテリアとして扱われている。

C. diphtheriae による感染の伝播がヒトとヒトの間に限られているのに対し、*C. ulcerans* による感染症は人獣共通感染症であり、その宿主域はヒト及び多種多様な哺乳類と鳥類に及ぶ。

日本国内においては、ヒトの *C. ulcerans* 感染症は感染症法の対象疾患には含まれていない。しかし、2類感染症であるジフテリア (*C. diphtheriae* による) と臨床的に区別が困難であるため、ジフテリア様症状を呈した症例においては、届出の可否を判断するために病原体の分離と同定が重要となる。

C. diphtheriae、*C. ulcerans* のいずれにおいても、主要な病原因子はそれぞれの菌が産生する毒素 (ジフテリア毒素、あるいは、*C. ulcerans* においてはジフテリア様毒素とも称される) であると考えられている。両菌の産生する毒素は極めて良く似た構造をしており (図1)、全体の相同性は約95%である。実験的に、*C. diphtheriae* の産生する毒素に対する抗体は *C. ulcerans* の毒素を中和することができる。

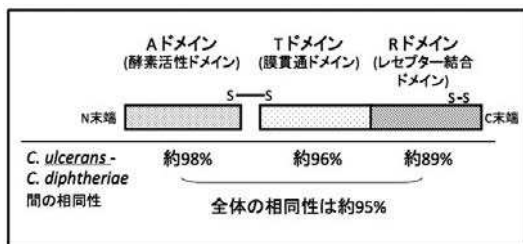


図1. 毒素の構造 (模式図)

先進国においてヒトの *C. ulcerans* 感染症は増加している。日本においては、ヒトの毒素原性 *C. ulcerans* 感染症の最初の例は2001年であった [1]。それ以来20症例以上の *C. ulcerans* ヒト感染症例が知られているが、一方で今世紀になってから国内では *C. diphtheriae* によるジフテリアの症例の報告はない。また、英国においても、2000年から2004年までの間に、ヒトからの毒素原性 *C. ulcerans* 分離が33例報告されているのに対し、毒素原性 *C. diphtheriae* の分離は19例にとどまっている。これらのことは今後の *C. ulcerans* 感染症対策の重要性を示している。

2001年の初症例から2015年までの間に国内で認められたヒトの毒素原性 *C. ulcerans* 感染症は15例であり、平均して年間1例のペースで症例が認められていた。2016年にはそれまでを大きく上回るペースで症例が認められ、2017年末までの約2年間で10例近くが認められている。2016年5月には、国内初のヒト死亡例が発生した [2]。この急激な症例数の増加の原因として、罹患者数が増加した可能性を否定することはできないが、*C. ulcerans* 感染症に関する情報が医療関係者の間に浸透した結果、*C. ulcerans* 感染症と認知される症例の数が増加した可能性も無視できない。

厚生労働省では、平成21年に厚労省 web ページに「コリネバクテリウム・ウルセランスに関する Q&A」を掲載しており、発生状況等の更新を行うため、Q&A のアップデート作業を進めている。

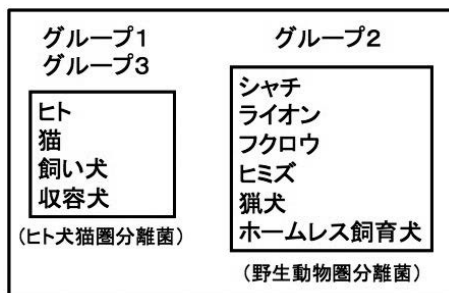
C. ulcerans 感染症においては、ヒトからヒトへの感染の可能性が完全に否定されてはいないが、そのような感染例の報告は極めて少数にとどまっており、ヒトへの感染源はもっぱら動物と考えられている。*C. ulcerans* はウシの乳房炎の原因菌でもあり、かつては乳房炎に罹患したウシ由来の生乳を飲むことによるヒト感染例が知られていたが、先進国における最近の感染例ではイヌ、ネコといったコンパニオンアニマルを感染源とする症例が増加している。特に日本国内では、これまでの症例のうちほとんどにおいて、コンパニオンアニマルからの感染が疑われている。感染源を確認するには、ヒト症例から *C. ulcerans* が分離された症例でコンパニオンアニマルを調査する。患者分離菌と同じ分子タイプの菌が分離された場合には、コンパニオンアニマルとヒトの間で菌伝播があったことが確認される。

国内において、(患者関連ではない) 動物における *C. ulcerans* の保菌状況の調査研究が行なわれ、*C. ulcerans* を保菌するイヌが見出された [3]。また、動物愛護施設に収容されたイヌの保菌調査では、イヌとイヌの間で *C. ulcerans* の伝播が起こっていることが確認された [4]。さらに、イヌやネコ以外のほ乳類、鳥類においても *C. ulcerans* による症例及び保菌が確認されている。動物園のシャチ及びライオンから *C. ulcerans* が分離され [5]、野生のフクロウとその餌となりうるヒメズ (モグラの仲間) にも *C. ulcerans* の保菌が示された [6]。また、猟犬にも保菌個体があることが見出され [7]、さらに、ホームレス男性の飼育犬にも保菌が確認された [4]。狩猟対象であるシ

カ80頭の血液を調査したところ、そのうち20頭(25%)に、毒素に対する抗体が認められた(Yamamoto et al. manuscript in preparation)。さらに、実験動物としてのサルからも *C. ulcerans* が分離された [8]。

これらの調査を通して集められた *C. ulcerans* 菌株について、パルスフィールドゲル電気泳動、リボタイピング、毒素遺伝子の配列解析などの方法で分子タイピングを行ったところ、どの方法でも同じように、すべての分離株は大きく三つのグループに分かれた [5]。このうち2つのグループはヒト、イヌ、ネコの分離菌で構成されていた。一方、さまざまな種類の野生動物、猟犬、ホームレス男性飼育犬からの分離菌は、残った1つのグループに集中した(図2)。「ヒト犬猫圏」と「野生動物圏」に属する *C. ulcerans* 菌株の間に、宿主域に影響を与えるような相違があるのか、また、2つのグループの菌の間にどのような系統的な関係があるのかを解明してゆくことは、*C. ulcerans* 感染症に対する対策を考える上で今後の重要な検討課題である。また、*C. ulcerans* の感染メカニズムを実験的に明らかにしてゆくことも、*C. ulcerans* 感染症の対策を考える上で大きな手助けになると期待される。

図2 分離菌のタイピング



【参考文献】

[1] Hatanaka A, Tsunoda A, Okamoto M, Ooe K, Nakamura A, Miyakoshi M, Komiya T, Takahashi M : *Corynebacterium ulcerans* diphtheria in Japan, Emerg Infect Dis 9, 752-753 (2003)

[2] Otsuji K, Fukuda K, Endo T, Shimizu S, Harayama N, Ogawa M, Yamamoto A, Umeda K, Umata T, Seki H, Iwaki M, Kamochi K, Saito M : The first fatal case of *Corynebacterium ulcerans* infection in Japan, JMM Case Rep 4, e005106 (2017)

[3] Katsukawa C, Kawahara R, Inoue K, Ishii A, Yamagishi H, Kida K, Nishino S, Nagahama S, Komiya T, Iwaki M, Takahashi M : Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* isolated from the domestic dog for the first time in Japan, Jpn J Infect Dis 62, 171-172 (2009)

[4] Katsukawa C, Komiya T, Yamagishi H, Ishii A, Nishino S, Nagahama S, Iwaki M, Yamamoto A, Takahashi M : Prevalence of *Corynebacterium ulcerans* in dogs residing in Osaka, Japan, J Med Microbiol. 61, 266-273 (2012)

[5] Seto Y, Komiya T, Iwaki M, Kohda T, Mukamoto M, Takahashi M, Kozaki S : Properties of coryneophage attachment site and molecular epidemiology of *Corynebacterium ulcerans* isolated from humans and animals in Japan, Jpn J Infect Dis 61 (2) 116-122 (2008)

[6] Katsukawa C, Umeda K, Inamori I, Kosono Y, Tanigawa T, Komiya T, Iwaki M, Yamamoto A and Nakatsu S : Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* isolated from a wild bird (ural owl) and its feed (shrew-moles) : comparison of molecular types with human isolates, BMC Res Notes 9, 181 (2016)

[7] Katsukawa C, Komiya T, Umeda K, Goto M, Yanai T, Takahashi M, Yamamoto A, Iwaki M : Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* isolated from a hunting dog and its diphtheria toxin antibody titer, Microbiol Immunol 60 (3) 177-186 (2016)

[8] Hirai-Yuki A, Komiya T, Suzaki Y, Ami Y, Katsukawa C, Takahashi M, Yamamoto A, Yamada YK : Isolation and characterization of toxigenic *Corynebacterium ulcerans* from 2 closed colonies of cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*) in Japan, Comp Med 63, 272-278 (2013)

演者略歴及び講演概要

尾辻 健氏

略歴

2009年	産業医科大学医学部 卒業
2009年～2011年	新日鉄八幡記念病院 勤務
2011年	産業医科大学病院(循環器腎臓内科) 勤務
2012年～2014年	九州労災病院 勤務
2014年～現在	産業医科大学病院(集中治療部) 勤務
2015年～現在	産業医科大学大学院(微生物学) 入学

連携シンポ－6

～国内初の *Corynebacterium ulcerans* 感染による死亡例を経験して～

○尾辻 健

産業医科大学病院 集中治療部、産業医科大学 医学部 微生物学

【はじめに】

「ジフテリア」は *Corynebacterium diphtheriae* (*C. diphtheriae*) による感染症で、ヒトに気道感染症や心筋炎などをひきおこす。国内において1940年代は年間8万人が罹患し約10%死亡していたが、ワクチンの導入により、*C. diphtheriae* による感染報告は1999年以降ない。近年、ジフテリア様症状を呈した患者より *Corynebacterium ulcerans* (*C. ulcerans*) が分離され問題となっている。*C. ulcerans* は種々の動物が保菌しており、主に牛に乳腺炎を引き起こす細菌として知られているが、ジフテリア毒素遺伝子を持つファージが溶原化してジフテリア毒素産生能を持つことがある。ヒトへの感染症はまれではあるが、ヒトにおいては扁桃炎、咽頭炎、副鼻腔炎、肺炎および腹膜炎を引き起こすことがある。*C. ulcerans* のヒトへの感染の報告例は過去20年間で増加しており、近年、新興人獣共通感染症として認識されるようになってきた [1]。

我々は、2016年にジフテリア毒素産生性の *C. ulcerans* に、飼育していた猫より感染し、気道内に偽膜を形成し窒息死した症例を経験した [2]。本症例は、国内において初めての *C. ulcerans* 感染による死亡例であった。本症例の臨床経過および患者から分離された *C. ulcerans* の細菌学的分析の結果を中心に、本菌の臨床的特徴について述べる。

【症例の経過】

症例は、うつ病、糖尿病、高血圧症、脂質異常症に対して近医を通院していた66歳の女性で、猫を3匹飼育していた。2016年の春、外出先で呼吸困難、体動困難となり、近医を受診した。発熱及び炎症反応上昇を認めたが、胸部レントゲン写真で明らかな異常所見がなく、咽頭炎の診断で自宅での経過観察となった。近医受診より4日後に自宅トイレで呼吸困難が増悪し、体動困難となったため、産業医科大学病院へ救急搬送となった。救急車内で意識を消失し、病院に到着後に心肺停止状態となった。気管内挿管を含む心肺蘇生を行ったが、呼吸循環動態の改善に乏しく、経皮的な心肺補助装置を用いた加療を開始した。気管支鏡を用いて気管内を観察したところ、気管内には大量の偽膜が存在し気管内は閉塞していた (図1a, b)。胸部CT画像では、両肺野の高度な浸潤影、大動脈弓周囲の縦隔気腫を認め、気管分岐部が完全閉塞していた (図1c)。偽膜の懸濁液を羊血液寒天培地上で一晩培養したところ、均一の白色コロニーを多数認めた。コロニーをグラム染色で確認したところグラム陽性桿菌であり (図1d)、本菌が起炎菌と考え

られた。「ジフテリア」感染を疑いペニシリンを投与し、換気状態を改善するために可能な限り偽膜を除去したが、治療は奏効することなく、入院後3日目に死亡した。

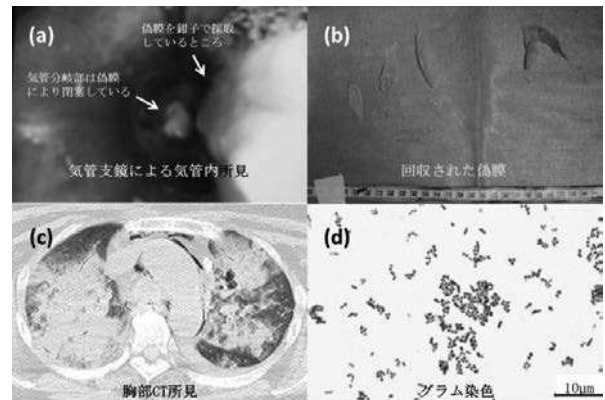


図1

【細菌学的解析】

偽膜から単離された細菌は、API Coryne システム及び16S rRNA 遺伝子の部分配列 (1443bp) の結果より、*C. ulcerans* と同定した (APIコード0111326 ID99.7%、Type strainとの相同性>99%)。本菌のジフテリア毒素の産生性は毒素遺伝子の保有 (PCR, シークエンシング)、ならびに培養上清中の毒素の検出 (Western blotting、ベロ細胞法) により判定した。その結果、分離株はジフテリア毒素を産生し細胞障害性を有する *C. ulcerans* であった (表1)。

Species	Source	API-Coryne code (probability %)	16S rRNA gene (1443bp, identity %)	DT PCR (1585bp)	Cytotoxicity titer (Vero CD ₅₀ /25µl)
<i>C. ulcerans</i> (patient)	pseudomembrane	0111326 (99.7%)	<i>C. ulcerans</i> (99.5%)	positive	1 × 10 ³
<i>C. ulcerans</i> (the pet cat)	nasal swab	0111326 (99.7%)	<i>C. ulcerans</i> (99.5%)	positive	724
<i>C. diphtheriae</i> (PWS)	-	-	-	positive	2 × 10 ³

表1

抗菌薬に対する感受性試験は、微量液体希釈法を用いて行った。分離株はクリンダマイシンに対し耐性を示したが、ペニシリン、セファロsporin、カルバペネム、ニューキノロン及びマクロライドに対し感受性を示した。

患者は病院に入院する前に家で3匹の猫を飼っていた。猫と犬は、ヒトにおける *C. ulcerans* 感染の重要な感染源として認識されている。猫の血清における抗ジフテリア抗体価は0.02, 0.056及び0.08IU ml⁻¹と3匹とも上昇しており、1匹の鼻腔スワブから *C. ulcerans* を分離した。症例からの分離株と同様にジフテリア毒素産生性を評価したところ、

猫由来株についてもジフテリア毒素産生性で細胞障害性を有する *C. ulcerans* であった。患者由来株と猫由来株の比較をパルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE) 及びリボタイプイングを用いて行ったところ、両分離株の PFGE パターンおよびリボタイプ (Type R1) は完全に一致した。また、両分離株の 16S rRNA 遺伝子とジフテリア毒素遺伝子の塩基配列も一致していた。以上より、猫が感染源であることが示唆された。

なお、今回分離された *C. ulcerans* の PFGE パターン、リボタイプ、16S rRNA 遺伝子およびジフテリア毒素遺伝子の塩基配列は、2001 年に国内で最初となる *C. ulcerans* 感染症例から単離された *C. ulcerans*0102 株と一致していた。

【考 察】

近年、先進国を中心に *C. ulcerans* 感染の報告例が増加し、新興人獣共通感染症として認識されるようになってきた [1]。国内においても増加傾向にあり、2001 年をはじめとして 2016 年 5 月の時点で 20 例が報告されている。多くの症例が軽症にとどまり軽快することが多いが、時に重症化し死亡するケースもある。国内においては本症例が初めての死亡例となった。Vero 細胞を用いた細胞障害性試験では、本症例の分離株は、過去に分離された株と比較して細胞障害性は変わらなかった。本症例はうつ病を患っており、病院受診を拒んでいた背景があり、早期に診断することができず、治療介入が遅れたことが致命的となった原因と考えられた。*C. ulcerans* 感染症は、上気道炎に局限した感染初期の段階であれば抗菌薬投与あるいは抗毒素療法により回復する可能性が高いが、診断及び治療介入が遅れてしまうと、本症例のように偽膜が下気道を閉塞して窒息死する可能性があるため、早期診断及び早期治療介入が極めて重要である。

現在、ジフテリアトキソイドワクチンを接種することで *C. ulcerans* 感染も予防できると考えられているが、本症例におけるワクチン接種歴は不明であった。ジフテリア毒素の抗体価は、ワクチン接種後約 10 年以内に感染防御レベルを下回って低下することがある。国立感染症研究所のデータによると、成人のほぼ半数が十分な抗体力価 (≥ 0.1 IU / ml) を有していなかった。

C. ulcerans は種々の動物が保菌しており、特に猫と犬はヒトの重要な感染源として認識され、本症例においても猫が感染源であることが示唆された。国内においてまだ十分な疫学調査は行われたとは言えないが、大阪で行われた疫学調査によると、583 匹の犬の 7.5% が *C. ulcerans* の無症候性保菌動物であった [3]。この保菌率は低い数字ではないため、猫や犬はヒトへの感染源として認識する必要がある。

本症例から分離された *C. ulcerans* の PFGE パターン、リボタイプ、16S rRNA 遺伝子及びジフテリア毒素遺伝子の塩基配列は、2001 年に千葉で分離された *C. ulcerans*0102 株と一致していた。また、本菌と同じリボタイプに分類される *C. ulcerans* 感染例は国内の様々な地域から 7 例報告されている。*C. ulcerans* 感染が日本で広く分布している可能性を示唆しており注意が必要である。

【結 語】

猫より感染した国内初の *C. ulcerans* 感染による死亡例を経験した。本菌による感染症は、治療介入が遅くなると致命的となることがあるため、早期診断及び早期治療介入が重要である。また、国内外で報告例が増加しており、新興人獣共通感染症としての認識が必要である。

【参考文献】

- [1] Hacker E, Antunes CA, Mattos-Guaraldi AL, Burkovski A, Tauch A : *Corynebacterium ulcerans*, an emerging human pathogen, Future Microbiol, 11, 1191-1208 (2016)
- [2] Otsuji K, Fukuda K, Endo T, Shimizu S, Harayama N, Ogawa M, Yamamoto A, Umeda K, Umata T, Seki H, Iwaki M, Kamochi M, Saito M : The first fatal case of *Corynebacterium ulcerans* infection in Japan, JMM Case Reports, 4 (8) , e005106 (2017)
- [3] Katsukawa C, Komiya T, Yamagishi H, Ishii A, Nishino S, Nagahama S, Iwaki M, Yamamoto A, Takahashi M : Prevalence of *Corynebacterium ulcerans* in dogs in Osaka, Japan, J Med Microbiol, 61, 266-273 (2012)

