

| | | |
|---------|--|-------|
| 称号及び氏名 | 博士（獣医学） | 佐伯 潤 |
| 学位授与の日付 | 平成27年9月30日 | |
| 論文名 | 身近な動物から感染する恐れのある細菌性の人と動物の共通感染症についての疫学的調査 | |
| 論文審査委員 | 主査 | 笹井 和美 |
| | 副査 | 山崎 伸二 |
| | 副査 | 渡来 仁 |

論文要旨

緒言

人と動物の共通感染症は、人の感染症の約8割を占めるとされる。その中には、既知の感染症以外にも、近年になって重要視されてきた感染症もある。国際的な人や物資の往来が盛んになり、海外からの感染症の侵入及び外来生物に由来する感染症の発生や、人と動物の絆の深まりによって身近な動物から感染する疾患が危惧されている。

レプトスピラ症は、*Leptospira interrogans* の各血清型による人と動物の共通感染症で、多くの動物種に感染する。病原性の有無、遺伝子型、血清型により分類され、血清型は250以上が知られている。日本では、牛、水牛、鹿、豚、いのしし及び犬で7血清型が家畜伝染病予防法により届出義務がある。動物は感染すると黄疸、出血及び腎不全などの症状を示す動物と数週間から数年にわたり排菌し続けるキャリアとなる動物があり、感染源あるいは歩哨動物として様々な動物に対する調査が行われている。北米ではアライグマもその対象となっている。予防はワクチンによって可能であるが、血清型に特異的であるため、地域で発生している血清型を調査することは重要である。

Corynebacterium ulcerans (Cu)は、様々な動物で化膿性炎症性疾患を引き起こす。近年、咽頭の偽膜形成を伴う急性上気道粘膜疾患などジフテリア様症状を示した患者の咽頭局所などからCuが分離され、ジフテリア毒素産生性*C. ulcerans* (Cu tox+)であることが確認されたことから、人と動物の共通感染症と考えられている。最近の報告で

は、感染経路として、従来までの畜産動物ではなく、犬や猫など家庭飼育動物が人への感染源となる可能性が指摘されている。日本でも飼い猫から人への感染が強く疑われる症例が報告されており、犬や猫に対する調査が必要となっている。

本研究では、これらの人と動物の共通感染症の大阪府下での流行状況を調整し、その成果を人と動物の共通感染症対策及び家庭飼育動物の臨床に還元していくことを目的とした。第1章では、駆除目的で捕獲された野生アライグマでのレプトスピラ抗体保有状況を調査し、第2章では、同時期に実施した家庭飼育犬のレプトスピラ抗体保有状況を調査し、第1章での調査結果との比較検討を行った。また、第3章では、慢性鼻炎を主訴に動物病院を受診した猫を対象に行った **Cu tox+**の保菌状況調査について検討した。

第1章 アライグマにおけるレプトスピラ抗体保有状況調査

特定外来生物であるアライグマは、国内で野生化し、近年、個体数が増加し、住宅地や都市部にも生息している。アライグマは、レプトスピラの保菌動物となり、人や犬など身近な動物への感染源となる可能性が指摘されている。そこで本章では、都市と山間部が近接している大阪府において、2011年4月～6月に駆除目的のために捕獲されたアライグマ40頭でレプトスピラ抗体保有状況について調査した。

検査はWHOの方法に従い、抗原は、***L. interrogans* serovar Canicola (L. c)**、***L. interrogans* serovar Copenhageni (L. co)**、***L. interrogans* serovar Hebdomadis (L. h)**、***L. interrogans* serovar Autumnalis (L. at)**、***L. interrogans* serovar Australis (L. as)**、***L. interrogans* serovar Pomona (L. p)**、***L. kirschneri* serovar Grippothyphosa (L. g)**の7菌種を用い、顕微鏡下凝集試験(MAT)により実施した。***L. interrogans* serovar Icterohaemorrhage**は、同じ血清群である**L. co**を抗原として測定し、凝集抗体価10倍以上を陽性と判定した。

その結果、40頭中23頭(57.5%)で抗体が検出された。血清型別の検出率は、**L. h**が30%と最も高く、次いで**L. at**(17.5%)、**L. g**(15%)、**L. co**(7.5%)、**L. as**(2.5%)の順であった。凝集抗体価は、**L. h**で平均50.8倍(最高320倍)、**L. at**で平均42.8倍(最高160倍)、**L. g**で平均86.7倍(最高320倍)であった。**L. h**と**L. at**は、大阪府全域で検出されたが、**L. g**と**L. co**は南部からのみ検出され、地域性が認められた。国内の犬における**L. g**抗体調査の報告は少ないが、今後、**L. g**に対する警戒が必要である可能性が示唆された。近年、犬で届出対象ではない**L. h**によるレプトスピラ症が増加しているとの報告もあり、本研究において、アライグマが高率に**L. h**抗体を保有していたことから、アライグマに対する血清型を含めた調査を継続して行う必要があると考えられた。

第2章 家庭飼育犬におけるレプトスピラ抗体保有状況調査

犬のレプトスピラ症は、家畜伝染病予防法により届出義務があり、監視伝染病発生年報では、ここ数年も年間30件ほどの届出がある。今回、大阪府下の動物病院に来院した家庭飼育犬のレプトスピラ抗体保有状況の調査を行い、レプトスピラの保菌動物であるアライグマでの同時期での調査結果と比較することで、両者が保有する抗体の血清型

の違いや地域性、犬への感染の可能性について考察した。

検査とその判定は第1章と同様に実施し、アライグマが外来動物であることから、国内の犬の報告で検出症例が少ない **L. p**、**L. g** についても検査を実施した。

その結果、**82** 頭中 **22** 頭 (**26.8%**) で抗体が検出された。血清型別の検出率は、**L. co** が **13.4%**、**L. c** が **9.8%**、その他 **L.at** は **2.4%**、**L. h** と **L. g** は **1.2%** であった。**L. at** と **L. p** 抗体が検出された個体はなかった。抗体価は、**L. co** で平均 **267.3** 倍(最高 **1,280** 倍)、**L. c** で平均 **80** 倍(最高 **160** 倍)であった。**L. co** と **L. c** 抗体検出例は全てワクチン接種が行われていたため、ワクチン抗体の可能性があるとされた。今回の調査では、アライグマと家庭飼育犬の保有抗体に明らかな相関性は認められなかったが、アライグマで保有率が高かった血清型に対して、家庭飼育犬が十分な抗体を持っていない可能性が示され、今後はより多くの血清型を含むワクチンの接種が必要であると思われた。

第3章 鼻炎症状を呈する猫における毒素産生性 *Corynebacterium ulcerans* 保菌状況調査

人にジフテリア様症状を引き起こす **Cu tox+** は、家畜からの感染が知られていたが、身近な動物である犬や猫からも検出され、人への感染源となることが危惧されている。海外及び国内で、鼻炎症状を呈した猫から人への感染例が報告されたことから、一般家庭で飼育されている慢性鼻炎症状の猫における保菌状況を調査する事は重要と考えた。

2009 年 **10** 月 **26** 日～**2010** 年 **3** 月 **15** 日の期間、慢性鼻炎を主訴として大阪府内 **14** の動物病院を受診した **37** 頭の猫の鼻汁または鼻腔ぬぐい液を採取した。細菌の培養は、血液寒天培地および亜テルル酸カリウムを含む選択培地 (**K** 培地) を使用した。培地上の疑わしい集落について純培養、**DSS** 培地による糖分解性状のスクリーニング、グラム染色、カタラーゼ試験及びウレアーゼ試験等の細菌学的性状検査を実施した後に **API CORYNE™** により最終的に **Cu** と同定した。毒素産生性は、**PCR**、**Elek** 法及び細胞培養法で確認した。薬剤感受性試験は、微量液体希釈法で実施し判定は **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)** の判定基準に従った。

その結果、**37** 頭中 **2** 頭で **Cu tox+** が検出された。検出菌の薬剤感受性試験では、多くの薬剤に感受性であったが、検出菌のうち1つではクリンダマイシン耐性であった。猫の鼻炎では、**Cu tox+** が原因菌となっている可能性も考えられ、飼い主への感染にも留意する必要があることが示唆された。

総括

1. アライグマのレプトスピラ抗体保有状況調査では、**L. h** 抗体の保有率が **30%** と最も高く、次に **L. at** が **17.5%**、**L. g** が **15%** であった。また、**L. h** と **L. at** は大阪府全域で検出されたが、**L. g** と **L. co** は南部からのみ検出され、地域性が認められた。
2. 犬のレプトスピラ抗体保有状況調査では、**L. co** が **13.4%** と最も多く、次に **L. c**

が **9.8%**であった。これらはワクチン抗体と思われ、他の血清型の抗体検出率は低かった。

3. アライグマと犬の保有抗体に明らかな相関性は認められなかったが、アライグマでは、犬で抗体検出率の低かった **L. h**、**L. at** 及び **L. g** の抗体保有率が高く、今後、犬の感染予防のためにはより多くの血清型を含むワクチンの接種が必要である可能性が示唆された。
4. 慢性鼻炎の **37** 頭の猫のうち **2** 頭で **Cu tox+**が検出された。検出菌は、多くの抗菌剤に感受性があり、通常の抗菌剤治療に反応すると思われたが、猫の鼻炎の原因菌として **Cu tox+**も考えられ、臨床現場において飼い主への感染にも留意する必要があることが示唆された。

審査結果の要旨

人と動物の共通感染症は、人の感染症の約8割を占めるとされる。その中には、既知の感染症以外にも、近年になって重要視されてきた感染症もある。国際的な人や物資の往来が盛んになり、海外からの感染症の侵入及び外来生物に由来する感染症の発生や、人と動物の絆の深まりによって身近な動物である犬や猫から感染する疾患が危惧されている。レプトスピラ症は、***Leptospira interrogans*** の各血清型による人と動物の共通感染症で、多くの動物種に感染する。病原性の有無、遺伝子型、血清型により分類され、血清型は **250** 以上が知られている。日本では、牛、水牛、鹿、豚、いのしし及び犬で **7** 血清型が家畜伝染病予防法により届出義務がある。動物は感染すると黄疸、出血及び腎不全などの症状を示す動物と数週間から数年にわたり排菌し続けるキャリアとなる動物がおり、感染源あるいは歩哨動物として様々な動物に対する調査が行われている。北米ではアライグマもその対象となっている。予防はワクチンによって可能であるが、血清型に特異的であるため、地域で発生している血清型を調査することは重要である。***Corynebacterium ulcerans*(Cu)**は、様々な動物で化膿性炎症性疾患を引き起こす。近年、咽頭の偽膜形成を伴う急性上気道粘膜疾患などジフテリア様症状を示した患者の咽頭局所などから **Cu** が分離され、ジフテリア毒素産生性 ***C. ulcerans* (Cu tox+)** であることが確認されたことから、人と動物の共通感染症と考えられるようになってきている。最近の報告では、感染経路として従来までの畜産動物ではなく、犬や猫など家庭飼育動物が人への感染源となる可能性が指摘されている。日本でも飼い猫から人への感染が強く疑われる症例が報告されており、犬や猫に対する調査が必要となっている。

本研究の第1章では、駆除目的で捕獲された野生アライグマでのレプトスピラ抗体保

有状況調査について考察し、第 2 章では、同時期に実施した家庭飼育犬のレプトスピラ抗体保有状況調査について考察し、第 1 章での調査結果との比較検討を行った。また、第 3 章では、慢性鼻炎を主訴に動物病院を受診した猫を対象に行った **Cu tox+**の保菌状況について検討し、その成果を人と動物の共通感染症対策及び家庭飼育動物の臨床に還元していくことを目的とした。

特定外来生物であるアライグマが、国内で野生化し、近年、個体数が増加している。住宅地や都市部にも生息しているアライグマが、レプトスピラの保菌動物であり、人や犬など身近な動物への感染源となる可能性が指摘されていることから、第 1 章では、都市と山間部が近接している大阪府において、駆除目的のために捕獲されたアライグマ 40 頭でレプトスピラ抗体保有状況について顕微鏡下凝集試験により調査した。その結果、40 頭中 23 頭 (57.5%) で抗体が検出された。血清型別の検出率は、*L.interrogans serovar Hebdomadis(L.h)* が 30% と最も高く、次いで *L. interrogans serovar Autumnalis(L.at)* (17.5%)、*L. kirschneri serovar Grippothyphosa(L.g)* (15%)、*L. interrogans serovar Copenhageni (L.co)* (7.5%)、*L. interrogans serovar Australis(L.as)* (2.5%) の順であった。凝集抗体価は、**L.h** で平均 50.8 倍(最高 320 倍)、**L.at** で平均 42.8 倍(最高 160 倍)、**L.g** で平均 86.7 倍(最高 320 倍)であった。**L.h** と **L.at** は、大阪府全域で検出されたが、**L.g** と **L.co** は南部からのみ検出され、地域性が認められた。

第 2 章では、大阪府下の動物病院に来院した家庭飼育犬のレプトスピラ抗体保有状況の調査を行い、レプトスピラの保菌動物であるアライグマでの同時期での調査結果と比較することで、両者が保有する抗体の血清型の違いや地域性、犬への感染の可能性について考察した。その結果、82 頭中 22 頭 (26.8%) で抗体が検出された。血清型別の検出率は、**L.co** が 13.4%、*L. interrogans serovar Canicola(L.c)* が 9.8%、その他 **L.at** は 2.4%、**L.h** と **L.g** は 1.2% であった。**L.at** と **L.p** 抗体が検出された個体はなかった。抗体価は、**L.co** で平均 267.3 倍(最高 1,280 倍)、**L.c** で平均 80 倍(最高 160 倍)であった。**L.co** と **L.c** 抗体検出例は全てワクチン接種が行われていたため、ワクチン抗体の可能性が考えられた。今回の調査では、アライグマと家庭飼育犬の保有抗体に明らかな相関性は認められなかったが、アライグマで保有率が高かった血清型に対して、家庭飼育犬が十分な抗体を持っていない可能性が示され、今後はより多くの血清型を含むワクチンの接種が必要であると思われた。

第 3 章では、従来、家畜からの感染例が報告されていた、人にジフテリア様症状を引き起こす *Corynebacterium ulcerans(Cu tox+)* が、鼻炎症状を呈した猫から人への感染した例が報告されたことから、一般家庭で飼育されている慢性鼻炎症状の猫における保菌状況を調査する事は重要と考え、慢性鼻炎を主訴として大阪府下 14 の動物病院を受診した 37 頭の猫の鼻汁または鼻腔ぬぐい液を採取し、細菌学及び分子生物学的手法を用いて解析した。その結果、37 頭中 2 頭で **Cu tox+** が検出された。検出菌の薬剤感受性試験では、多くの薬剤に感受性であったが、1 株はクリンダマイシン耐性であった。

本研究は、人と動物の共通感染症のなかで、身近な動物である犬と近年大阪府の野外での自然繁殖が確認され、農作物や家屋へ侵入する等の被害が深刻化するアライグマにおけるレプトスピラの疫学調査において、アライグマで保有率が高かった血清型に対して、家庭飼育犬が十分な抗体を持っていない可能性について明らかにした。さらに、鼻炎を呈する猫の症例から **Cu tox+**を検出し、**Cu tox+**が飼い主への感染源とならないよう注意喚起が重要であることを示した。

本研究で実施した大阪府下での疫学調査やその細菌学的性状に関する重要な知見は、人と動物の共通感染症を制御するための一助となることが予想される。これらの成績は獣医学ならびに医学に大きく貢献するものと評価できる。最終試験の結果と併せて博士（獣医学）の学位を授与することを適当と認める。