

ISSN 0388-9335

山口獣医学雑誌

第 4 1 号
2 0 1 4 年 1 2 月

山口県獣医学会

THE YAMAGUCHI JOURNAL OF VETERINARY MEDICINE

No. 4 1

December 2 0 1 4

THE
YAMAGUCHI PREFECTURAL ASSOCIATION
OF
VETERINARY MEDICINE

山 口 県 獣 医 学 会

編 集 委 員 会

藤田 亨 中市 統三 音井 威重
白永 伸行 富田 正章 度会 雅久*

(A B C 順 : * 編集委員長)

寄 稿 者 へ

山口獣医学雑誌は、山口県獣医学会の機関誌として、毎年1回発刊される。雑誌は、獣医学と関連領域のすべての問題について、原著、総説、短報、記録および資料、等々を掲載する。

原稿は、正確に書かれた日本語、英文のいずれでも受理するが、この場合、日本語原稿には英文要約を、英文原稿には日本語要約を添付すること。

原稿は、郵便番号 754-0002 山口県山口市小郡下郷1080-3, 山口県獣医師会館内, 山口県獣医学会事務局あてに送付すること。

THE YAMAGUCHI PREFECTURAL ASSOCIATION OF VETERINARY MEDICINE

EDITORIAL COMMITTEE

Tohru FUJITA Munekazu NAKAICHI Takeshige OTOI
Nobuyuki SHIRANAGA Masaaki TOMITA Masahisa WATARAI*

(in alphabetical order : *Editor in chief)

The Yamaguchi Journal of Veterinary Medicine is published annually by the Yamaguchi Prefectural Association of Veterinary Medicine. The Journal provides original articles, reviews, notes, reports, and materials, which deal with all aspects of veterinary medicine and related fields. *The Yamaguchi Journal of Veterinary Medicine* assumes no responsibility for statements made by authors or other contributors.

NOTES TO CONTRIBUTORS

Manuscripts written in Japanese or English are accepted. The manuscripts in Japanese should be accompanied by summaries in English. All the manuscripts should be sent to the Editorial Office : *The Yamaguchi Journal of Veterinary Medicine*, The Yamaguchi Prefectural Association of Veterinary Medicine, 1080 - 3, Shimogo, Ogori, Yamaguchi - shi, Yamaguchi - ken 754 - 0002, Japan

山口獣医学雑誌 第41号 2014年

The Yamaguchi Journal of Veterinary Medicine No.41 December 2014

目 次

総 説

狂犬病とその対策

濱本紀子・井上 智 1～12

原 著

山口県初発腸管出血性大腸菌 O157: H7 集団感染事例原因菌の遺伝系統 (クレード) 解析と
高病原性と推察されるクレード 8 に属する O157: H7 の県内での感染の実態

富永 潔・矢端順子・亀山光博・伊豫田淳 13～18

症 例

末節骨融解を示した乳用牛の長期生存の 1 例

水間なつみ・田浦保穂 19～23

膀胱炎と診断した犬 10 例における腹部超音波検査所見の検討

大黒屋勉・大黒屋有美 25～29

ドキシサイクリン投与後に肝障害が認められた犬の 3 例

宮本 忠・久保正仁・嶋田恵理子・木村 唯・村瀬ひろみ 31～35

The table of contents in English may be found on the back cover.

総 説

狂犬病とその対策

濱本紀子^{1) 2)}・井上 智^{1) 2)}*

[2014年11月30日受付・2015年3月4日受理]

REVIEW

Rabies and Rabies Prevention in Japan

Noriko HAMAMOTO^{1) 2)} and Satoshi INOUE^{1) 2)}*

Rabies is one of the most feared infectious diseases and usually 100% mortality after the onset of symptoms. This fatal viral infectious disease of humans and animals caused by the highly neurotropic virus named rabies virus (RABV), which belongs to the genus *Lyssavirus*, family *Rhabdoviridae*. This bullet-shaped enveloped virus has a nonsegmented negative-strand RNA genome of about 12 kb in length that encodes five viral proteins: the nucleoprotein (N), phosphoprotein (P), matrix protein (M), glycoprotein (G), and large protein (L). RABVs are generally classified into two categories, street viruses (field isolates) and fixed viruses (laboratory-adapted strains). Fixed viruses have been used to produce vaccines, or employed in diagnostic and research procedures, show the different characteristics compared to street viruses such as shortened incubation period, stabilized virulence, reduction or loss of infectivity and increased intracellular propagation and budding of virions from the cell surface membrane. RABV G protein is the only viral protein that is glycosylated and exposed on the surface of the virion. This is the major factor responsible for the pathogenesis of RABV as related to the entry into target cells and production of virus-neutralizing antibodies. Recent reports indicated that the number of N-glycosylation sites in G protein is one of the determinants of the pathogenicity of street viruses.

Worldwide, there are still more than 55,000 human deaths each year due to rabies. In a country where rabies is rare, such as Japan, Hawaii, UK, etc., the concern exists of whether an outbreak could be responded to effectively, swiftly, and appropriately. Inappropriate or delayed response even to suspicious cases could lead to social anxiety. It is thus important to validate the existing measures, rabies prevention law, and implement effective measures with the monitoring. Taiwan has been considered canine rabies free for 52 years after the elimination of endemic dog rabies in 1961. However, three ferret-badgers (*Melogale moschata*) were confirmed as rabies and reported to OIE by Taiwan government on July 17, 2013. Interestingly, rabies virus isolated from Taiwan ferret badgers has been a distinct lineage within the group of lineages from China strains, phylogeographically. It was also reported that the most recent

1) 国立感染症研究所獣医科学部

2) 岐阜大学大学院連合獣医学研究科

* 連絡責任者・井上 智 (国立感染症研究所)

〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1 TEL 03-5285-1111 FAX 03-5285-1179

E-mail : sinoue@nih.go.jp

common ancestor was originated 91-113 years ago. This was a strong impact for the consideration of a rabies free status in Japan.

The last case of indigenous human and animal rabies in Japan was reported in 1956 and 1957, respectively, and, since then, there has been no report about animal rabies. Until now, under the Rabies Prevention Law (MHLW, 1950), the Infectious Diseases Control Law (MHLW, 1998) and the Domestic Animal Infectious Diseases Control Law (MAFF, 1951) substantive efforts to prevent rabies have been adopted by the central and local governments, veterinarians, and physicians (e.g. registration and control of stray dogs, rabies diagnosis in suspected cases, appropriate PEP for human, import and export quarantine of animals, notification system for the importation of animals, rabies vaccination of dogs). However, three imported human cases have been reported. Two cases in 2006 were dealt in accordance with The Guideline for Rabies in 2001 (MHLW) in terms of the initial response and medical practice. This guideline played a successful role in those two cases and was result of the follow-up amendment and drill of measures and contingency plan had been deemed because of any inappropriate public health response or delay at an early stage of rabies cases, even in doubt, leading to unnecessary, excessive social anxiety. Then, the Guideline for Rabies Control in Japan 2013 was come out focusing on an action plan after the confirmation of rabid animals. In reaction to the outbreak of rabies in ferret-badgers in Taiwan, the Guideline for Animal Rabies Survey was also reported on March 2014 for the capacity building of rabies diagnosis and report system on animal rabies in the local government of Japan.

In these situation, it is desired to continue the research on potential rabies risk and undertake the appropriate measures against rabies. An improved understanding of pathogenesis and etiological study of rabies may lead our research to novel prevention and therapeutic approaches to the management of human and animal rabies and also could help overcome threat of this disease in the public health.

はじめに

狂犬病は、世界中で毎年55,000人以上が死亡している動物由来感染症 (Zoonosis, 人獣共通感染症) である。いったん狂犬病を発症すると、急性、進行性、致死性の脳炎を示してほとんどが10日以内に100%致死する。患者の99%以上は狂犬病を発症したイヌによる咬傷が原因であり、その30-50%は15歳以下の子供である。アジアは世界有数の狂犬病流行地域であり毎年24,000人以上が狂犬病で死亡している。世界保健機関 (WHO) は東南アジアの10億人以上が狂犬病の暴露にさらされており、毎年の咬傷被害者が1,900万人、曝露後予防接種 (post-exposure prophylaxis) が400万人を超えていると報告している。近年、中国、インド、インドネシア、フィリピン、ベトナム等で狂犬病の発生が拡大していることを考えると、狂犬病は獣医領域が公衆衛生に果たす役割の大きいまだ忘れ去ることのできない動物由来感染症である。アジアでは今もイヌの狂犬病対策が極めて重要な公衆衛生上の課題である。しかしながら、1993年から韓国と北朝鮮の国境沿いに生息するタヌキに狂犬病が発生しており、また、1994年から中国の安徽省・浙江省・江西省に生息するイタチアナグマで狂犬病の流行が報告されている。アジア地域の野生動物における狂犬病の疫学が気になるころではあるが、半世紀以上も前に狂犬病を淘汰した台湾で、2013年に狂犬病が何十年前前から在来のイタチアナグマに維持されていたことが明らかになったことは特に大きな驚きである。幸いに、日本にイタチアナグマは生息しておらず感染症法によって2003年から輸入禁止となっている。公衆衛生における動物由来感染症の対策は、感染源対策によってヒトの健康危害を防止することが目的である。わが国で狂犬病が疑われた場合も、ヒトの対策に並行して、動物の狂犬病調査等が行なわれ、ヒトで狂犬病が発生することを阻止して事案の終息を迎えたい。

1. 狂犬病

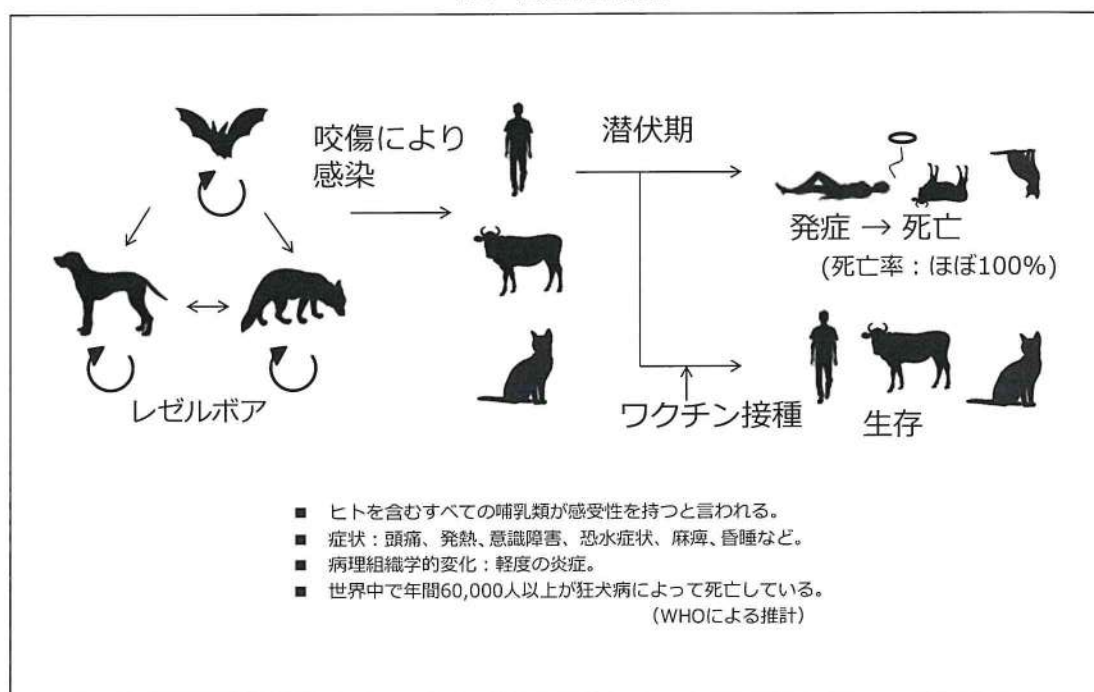
狂犬病は、狂犬病ウイルスを原因病原体として致死性の脳炎を主症状とする人獣共通感染症であり、すべての哺乳類が感受性を持っていると言われている。日本、ニュージーランド、オーストラリア、ハワイ、グアム、フィジー諸島などの限られた国を除き、世界中で発生が見られる。特にアジアやアフリカで多く発生しており、WHOの推計によれば、年間55,000人以上が狂犬病によって死亡しているとされており、古代エジプトやギリシャ、ローマ時代から現在に至るまで公衆衛生上の重要な問題となっている^{1,2)}。現在、アジア、アフリカなどの発展途上国では主にイヌが媒介動物であり、欧米ではスカンクやアライグマ、キツネ、コウモリなど野生動物由来の狂犬病が問題となっている²⁾ (図1)。

通常、狂犬病を発症した動物に噛まれた際に、唾液中のウイルスが傷口から侵入することによって感染が成立するが、これ以外に、傷口や粘膜面を感染動物に舐められたり、ウイルスを含むエアロゾルを吸い込むといった状況下で感染することがある³⁾。狂犬病ウイルスは、神経細胞に高い親和性を示し、平均して1-3か月、時には数年にわたる長く不定な潜伏期間中に、咬傷部近傍の末梢神経から逆行的に中枢神経系 (CNS: Central Nervous System) に到達して増殖・発症

に至ると考えられている^{3,4,5)}。CNS到達後の脊髄から脳、脳内におけるウイルスの感染拡大は非常に速やかであり、CNSで増殖したウイルスは感染の後期に神経を經由して網膜、角膜、唾液腺、筋肉、皮膚などの神経細胞に分布する。発症の数日前から唾液中にウイルスが排出されて、動物間やヒトへの伝播の原因となる^{2,4,6)}。

狂犬病の患者では、頭痛や発熱、感染部位の疼痛などの初期症状に引き続き、咽喉頭炎、意識障害、神経過敏、幻覚、恐水症状、麻痺、昏睡などの病態を示したのち、最終的に呼吸麻痺や多臓器不全によって死亡する³⁾。有効な治療法は未だ確立されておらず、発症後の死亡率はほぼ100%にのぼる。しかし、狂犬病ワクチンによる暴露前予防接種による予防が可能であり、暴露後でも直ちに狂犬病ワクチンによる暴露後予防接種を行うことで発症を阻止できる。感染部位がCNSに近い場合には、暴露後予防接種と免疫グロブリンを併用することで、発症の阻止が可能になる²⁾。興味深いことに、死に至るほど激しい神経症状が見られるにもかかわらず、死亡したヒトや動物において、特異的な剖検所見が認められない。また、病理組織学的に非化膿性脳炎を呈するが、炎症や組織の変性は軽度であり、発症機序について不明な点が多い^{3,7)}。

図1 狂犬病の感染環



II. 狂犬病ウイルス

狂犬病ウイルスは、モノネガウイルス目 (order *Mononegavirales*) ラブドウイルス科 (family *Rhabdoviridae*) リッサウイルス属 (genus *lyssavirus*) に属するマイナス一本鎖RNAウイルスであり、縦約180nm、幅約75nmの弾丸状の形状をとる^{8,9)}。ウイルスゲノムは核蛋白質 (N蛋白質: nucleoprotein)、リン酸化蛋白質 (P蛋白質: phosphoprotein)、RNAポリメラーゼ (L蛋白質: large protein)、マトリックス蛋白質 (M蛋白質: matrix protein)、糖蛋白質 (G蛋白質: glycoprotein) の5種類のウイルス蛋白質遺伝子をコードしている⁹⁾。N蛋白質はRNAと結合し、P蛋白質、L蛋白質とともにヌクレオカプシドを構成している³⁰⁾。M蛋白質とG蛋白質は、宿主由来の脂質二重膜とともにエンベロープを構成し、ヌクレオカプシドを包み込みウイルス粒子を形成する⁹⁾ (図2)。

現在、野外流行株を街上毒 (street virus) と呼び、培養細胞や実験動物を用いて繰り返し継代して作出された実験室株やワクチン株を固定毒 (fixed virus) と呼んで区別している^{11,12)}。固定毒には、親株である街上毒や継代歴の違いにより、実験動物に対する病原性の異なる様々な株が存在する。街上毒は、発症すると100%死亡する極めて高い病原性から取り扱うことのできる施設に限られており、さらに潜伏期が不定であることなどから、野外における病態や発症機序を解明する研究が容易でない。一方、固定毒は、街上毒と比較して株ごとの潜伏期や症状など性状が安定していて街上毒よりも取り扱いが容易なことから、これまで様々な実験室内での研究やワクチン開発に用いられてきた。固定毒は、街上毒と比較して末梢感染性の減弱や潜伏期間の短縮・一定化、さらには免疫誘導能の増強といった性状の変化が見られ、固定毒を用いた研究で得られた知見は必ずしも街上毒の特徴を示しているとは限らない^{6,11,13-19)}。特に、街上毒が、その特徴的な長い潜伏期の中に宿主体内のどこでどのように潜んでいるのか、どのように宿主の免疫機構を回避しているのかについては、未だ解明されていない。

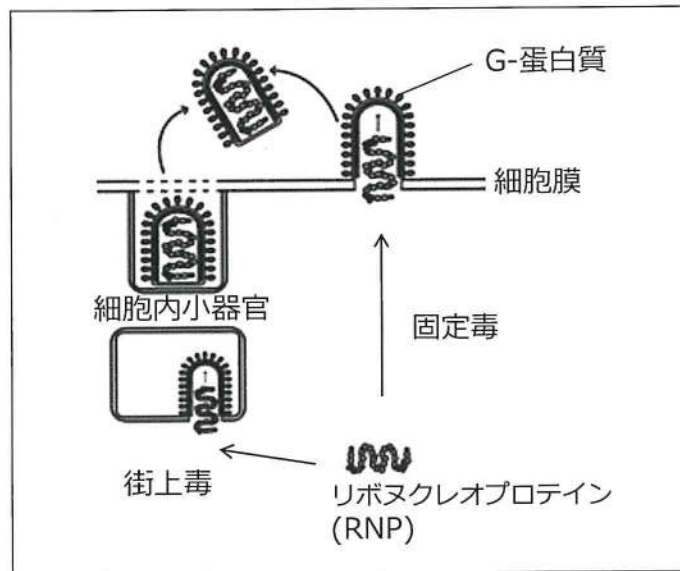
狂犬病ウイルスの重要な病原性決定因子であるG蛋白質⁸⁾は、ウイルスのエンベロープ外側にスパイク状に配置して、細胞表面上のウイルス受容体と結合して細胞への吸着・侵入に重要な役割を持ち、ウイルス中和抗体の産生を誘導する主要な抗原ともなる^{9,15,16,20-26)}。固定毒株のG蛋白質333位アミノ酸がアルギニンやリジンから他のアミ

ノ酸に変異することによって、マウスに対する病原性の著しい低下や末梢感染性の低下、培養細胞における細胞間伝播の効率の低下など、様々な性状の変化が生じる^{21,22,24,27)}ことから、G蛋白質が街上毒と固定毒の病原性の違いについて強く関与していることが示唆されている。

狂犬病ウイルスのG遺伝子は、524個のアミノ酸からなるG蛋白質をコードしているが、N末端から第19位のアミノ酸領域は、シグナルペプチド (SP: signal peptide) であり、G蛋白質の成熟過程でシグナルペプチダーゼによって切断され、成熟したG蛋白質は505個のアミノ酸構成となる。この505個のアミノ酸のうち、N末端から第439位のアミノ酸までが細胞外ドメイン (ED: ectodomain) で、ウイルス粒子表面にスパイク状に突き出て、細胞のレセプターや中和抗体と結合する。第439-461位のアミノ酸が膜貫通ドメイン (TM: transmembrane region) で、脂質二重膜を貫通している。C末端側の44個のアミノ酸が細胞質ドメイン (CD: cytoplasmic domain) と呼ばれ、脂質二重膜より内側 (細胞質内あるいはウイルス粒子内) に存在し、ウイルス粒子形成に重要な役割を果たすマトリックス蛋白質であるM蛋白質と相互作用する。ウイルス粒子上のG蛋白質は3量体を形成する^{9,28)}。

街上毒と固定毒のG蛋白質を比較した場合に見られる最も特徴的な違いは潜在的N型糖鎖付加部位のコンセンサス配列 (Asn-X-Ser/Thr; Xはプロリン以外のアミノ酸) の数である。街上毒のG蛋白質が1ないし2か所の潜在的N型糖鎖付加部位を持つものに対して、固定毒のG蛋白質は3か所以上の潜在的N型糖鎖付加部位を持っている²⁹⁻³³⁾。実験的に街上毒のG蛋白質にN型糖鎖を追加すると、マウスに対するウイルスの病原性が低下し、培養細胞内でのウイルス増殖が亢進したという報告がある³²⁻³⁴⁾。また、電子顕微鏡による観察で、街上毒は細胞膜からはほとんど出芽せず、主に細胞内小器官の膜からウイルス粒子が出芽するが、固定毒では細胞膜からのウイルス粒子の出芽が頻繁に認められたと報告されている^{12,35-39)}。近年、狂犬病ウイルスのG蛋白質が小胞体・ゴルジ体から細胞膜に輸送されるためには糖鎖付加が必要であり、街上毒であるKyoto株のG蛋白質第204位アミノ酸にN型糖鎖を付加するとG蛋白質が小胞体から細胞膜に輸送され、固定毒化で獲得されたG蛋白質のN型糖鎖修飾がG蛋白質の局在を規定していると報告された⁴⁰⁾。

図2 狂犬病ウイルスの成熟粒子形成



III. 狂犬病の流行形態

世界中で公衆衛生における大きな脅威となっているいわゆる古典的な狂犬病は、リッサウイルス属の狂犬病ウイルス（遺伝子型1）を原因とする動物由来感染症である。狂犬病ウイルスは、全ての哺乳類に感染するが、流行を維持している動物種は限られており、狂犬病をヒトに媒介する危険性の高い動物種は国や地域によって異なる。一般に、食肉目に属するイヌ、キツネ、アライグマ、スカンク、マンガース、コヨーテ、オオカミ、ジャッカルなどで流行が維持されているが、アメリカ大陸ではコウモリにも狂犬病が流行している。狂犬病の発生している地域では、ヒトの生活に近接するペット動物（猫、米国のフェレットなど）がヒトに対して最も健康危害度の高い動物となる⁴¹⁾。

流行宿主

- ・アジア：犬、タヌキ（韓国）、イタチアナグマ（中国・台湾）等。
- ・アフリカ：犬、ジャッカル、マンガース等。
- ・ヨーロッパ：キツネ、タヌキ等。
- ・南北アメリカ：犬、キツネ、スカンク、アライグマ、コウモリ等。

感染様式

- ・人を含むすべての哺乳類が狂犬病ウイルスに感受性である。
- ・感染は咬傷による直接伝搬が一般的である。

- ・潜伏感染期が通常1-3か月と長い。
- ・潜伏感染期に抗体は産生されない。
- ・潜伏感染期にウイルスを検出することは困難である。
- ・感染性期は唾液中にウイルスの排出される発症の数日前から死亡するまでである。

伝搬様式

- ・特定の宿主および地域で特定のウイルス株が維持されている。
- ・各ウイルス株は流行している宿主動物に最も感受性が高い。
- ・ウイルス株が新しい宿主で流行するためには長い年月（順化）が必要である。
- ・基本再生産数（basic reproduction number R_0 ）は小さい（ $1 < R_0 < 2$ 前後）。

野生動物では、「行動異常（行動の変化）」が重要な所見であり、不自然にヒトと接触を試みる場合や、夜行性の動物が日中に現れる場合に狂犬病が疑われる。特に、挑発を受けていないにも関わらず攻撃を加えてくる時は狂犬病の可能性が高くなる。しかしながら、狂犬病に罹患した野生動物の潜伏期、臨床症状については十分な知見が無いため、その臨床診断は困難とされている。

IV. 台湾で見つかった野生動物の狂犬病

台湾では、イヌで流行していた狂犬病を駆逐して、1959年のヒトと1961年のイヌを最後に、島内で感染した狂犬病の報告はない。近年、大陸からの密輸や野犬等の増加を受けて、政府主導による狂犬病検査を1999年に開始して、2012年までで7,238頭のイヌ、ネコ、コウモリ、密輸動物を検査して、いずれも陰性と報告して来た。ところが、政府が2013年に野生動物の狂犬病調査を大学に委託したところ、2012年に大学で捕獲されていた3頭の死傷イタチアナグマが狂犬病疑陽性となり、政府検査機関で狂犬病を確定して、国際獣疫事務局 (OIE) に狂犬病の発生を2013年7月17日に報告した。台湾政府は、2013年8月1日に中央疫情指揮中心 (CECC: Central Epidemic Command Center for Rabies) を設置して狂犬病対策の強化を行なったが、2013年12月27日には、戦略を“短期の緊急対応”から“中長期的な疾病管理”に転換したとプレスリリースした^{42,43)}。

平成25年7月以降、狂犬病の流行を維持している野生動物がイタチアナグマであることを速やかに特定して、以降、狂犬病調査を4,585頭のイヌ・ネコを含む動物に対して行い、445頭の食肉目が狂犬病陽性、陽性動物の441頭がイタチアナグマであることを明らかにしている (平成27年2月12日現在)。平成23年のジャコウネズミ1頭とイヌ1頭、平成24年12月のハクビシン1頭と平成25年1月のハクビシン3頭は、いずれもイタチアナグマで流行している狂犬病ウイルス株が感染した事例である (表1)。狂犬病疑いで暴露後予防接種が行われた患者数は、11,419人 (2013年7月21日-2014年12月31日)、その79.4%がイヌとネコによる咬傷被害であり、狂犬病発生時にはイヌとネコの対策が重要案件となることが容易に理解できる。なお、イタチアナグマに咬まれて暴露後予防接種を行った患者数は62名と報告されている。

台湾政府が“短期の緊急対応”から“中長期的な疾病管理”に戦略を転換した疫学的な背景を以下に簡単に記す⁴⁴⁾。

- ・1999年：台湾で動物の狂犬病調査が始まる。
- ・2004年-2008年：動物の密輸摘発 (狂犬病検査でいずれも陰性)。
- ・2007年：動物の狂犬病対策委員会設置 (野犬対策を強化)。
- ・2012年：政府が野生動物の疾病サーベイランスを大学に委託。
- ・2013年：野生動物の疾病サーベイランスに狂犬病を追加。
- ・2013年6月24日：台湾大学で死傷イタチアナグマ (捕獲日：2012年5月23日, 11月25日, 12月29日) が狂犬病疑陽性。
- ・2013年6月24日：死傷野生動物の調査を強化 (農業委員会防検局)。
- ・2013年6月25日：狂犬病陽性地区および同山間部住民に動物用狂犬病ワクチンの無償提供 (約10万本の緊急防疫ワクチン備蓄と約20万本の追加輸入)。
- ・2013年7月16日：政府検査機関が狂犬病を確定診断。
- ・2013年7月17日：狂犬病の発生をOIEに報告。
- ・2013年7月18日：予防接種の実施に関する諮問委員会 (ACIP) 緊急開催 (狂犬病発生地域の咬傷被害への暴露後予防接種等対応指針の修正)。
- ・2013年7月23日：ヒトを咬んだイタチアナグマを狂犬病陽性と確定。
- ・2013年7月24日：台湾保健省と農業委員会による狂犬病予防対策省庁間作業部会開催。
- ・2013年7月25日：台東県のジャコウネズミが狂犬病陽性 (1頭)。
- ・2013年8月1日：台湾行政院が中央疫情指揮中心 (CECC) を設置。
- ・2013年9月7日：大学で、冷凍保存 (2010年7月-2013年7月) されていたイタチアナグマ13頭中5頭が狂犬病陽性。
- ・2013年9月10日：狂犬病のイタチアナグマに咬まれた飼育犬 (1頭) が経過観察25日目に発症 (検査で狂犬病を確定)。
- ・ウイルスの遺伝子解析：少なくとも2つのウイルス株が台湾島の中南部と東南部でそれぞれ維持されており、中国のイタチアナグマ株と系統が異なっていた。イヌ、ジャコウネズミ、ハクビシンから分離されたウイルスはいずれもイタチアナグマ由来のウイルスであった^{45,46)}。

台湾大学で狂犬病が疑われてから、政府への報告と確定、ヒト対策 (咬傷被害者への対応、対策関係者の予防)、動物対策 (発生地域の飼育犬等への対応、狂犬病疑い動物の調査と検査)、狂犬病調査による流行動物種および発生地域の特定等が迅速に行われ、狂犬病を発症した患者の報告は現在までない (2015年3月5日時点)。徹底したヒトの発症予防 (暴露後予防接種と啓発) とヒトの感染源となる可能性の高いイヌ等ペットへ

の対策強化の結果と考えられる。

台湾CDCは、山岳部に生息するイタチアナグマと接触する機会の多い猟師や少数民族等の健康履歴（過去2年間）を調べて狂犬病に罹患したと考えられる患者はいなかったと報告している。狂犬病がかなり前から侵淫していたにもかかわらず狂犬病の疑い報告が一例もなかったことは大変に興

味深い。狂犬病が陽性となったイタチアナグマによる初めての咬傷被害者が報告された直後に暴露後予防接種者が急増したことや、狂犬病調査を行う以前（2006年頃）から多数の死亡イタチアナグマが見られたという専門家の話を聞くと、狂犬病の発生報告が無い状況下でも、疑いの目を持って注意深く調査を継続すべきと考えられた。

表1 台湾で行われた動物の狂犬病調査の成績（中央流行疫情指揮中心報告）

動物種	1999年-2012年		2013年		2014年		2015年	
	検体数	陽性数	検体数	陽性数	検体数	陽性数	検体数	陽性数
イヌ	6,841	0	1,553	1 ¹⁾	948	0	4	0
ネコ	5	0	112	0	12	0	1	0
コウモリ	322	0	64	0	120	0	4	0
食肉目	ND	ND	1,019	276	306	148	60	21
イタチアナグマ	ND	ND	831	276	243	147	41	18
ハクビシン	ND	ND	161	0	54	1 ³⁾	16	3 ⁴⁾
アジアジャコウネコ	ND	ND	3	0	1	0	1	0
チョウセンイタチ	ND	ND	4	0	1	0	0	0
チビオマングース	ND	ND	17	0	7	0	2	0
フェレット	ND	ND	3	0	0	0	0	0
他野生動物	ND	ND	341	1 ²⁾	28	0	13	0
総計	7,168	0	3,089	278	1,414	148	82	21

ND = 検体なし、1) 飼育犬（台東県、2013年9月10日確定）、2) ジャコウネズミ（台東県、2013年7月30日確定）、3) ハクビシン（屏東県、2014年12月29日確定）、4) ハクビシン（花蓮県・高尾市・台南市、2015年2月12日確定）。
※ 台湾行政院農業委員会が公開している狂犬病観測結果（2015年2月12日）を引用。

V. 狂犬病への対応指針

動物による咬傷被害では、発生地の狂犬病流行状況や加害動物が狂犬病であるかを適切に判断して狂犬病のワクチン接種を行うべきである。狂犬病の感染が“疑われる”場合は暴露後予防接種を必ず行うべきである（「狂犬病対応ガイドライン2001」の付属書追補「狂犬病流行地における感染動物種とその危険度に応じた対応（<http://www2.pref.iwate.jp/~hp1353/kansen/zoonosis/rabies/information-update.pdf>）」（付属書14）を参照）。

1) WHOの指針²⁾

げっ歯類、家ウサギ、野ウサギから暴露しても、暴露後予防接種が必要となることは稀であると記載されており、狂犬病発生が少ない地域では加害動物が外見上健康なイヌやネコである場合、加害動物を経過観察できれば、動物に何らかの異常が見られるまで、暴露後予防接種の開始を延期することができる（狂犬病対応ガイ

ドライン2001の付属書5「咬傷被害者への治療」の表2（狂犬病暴露後発病予防治療方針，WHO，1992）の注釈（a）を参照）。

2) 米国の指針⁴⁾

狂犬病発生国の米国においては動物に咬傷があった後の暴露後予防接種の指針として以下をあげている。

(1) 犬，猫，フェレット

- ① 加害動物が健康で観察可能な場合は動物に何らかの異常が見られるまで、暴露後予防接種の開始を延期することができる。
- ② 狂犬病が疑われる場合：ただちに暴露後予防接種を開始する。

(2) スカンク，アライグマ，キツネ，その他の食肉目，コウモリ

狂犬病検査で陰性結果が出るのを待たずに、加害動物を狂犬病に感染しているものとして取り扱い、ただちに暴露後予防接種を開始する。

- (3)家畜，小型げっ歯類，ウサギ類（野ウサギ，家ウサギ），大型げっ歯類（マーモット；woodchuk, beaver），他の哺乳動物
- ① 加害動物の健康観察は個々に検討が必要である。
 - ② 地リス (squirrels)，ハムスター，モルモッ

ト (guinea pigs)，スナネズミ (gerbils)，シマリス (chipmunks)，ラット，マウス，他の小型げっ歯類，家ウサギ，野ウサギについてはほとんどの場合に暴露後予防接種の必要は無い（注：ポリビアにおけるペルー産ハムスターの狂犬病事例では，人を咬んだハムスターが，その翌日に死亡し，検査の結果，狂犬病に感染していることが判明したことから，暴露後予防接種が行われた）。

VI. 狂犬病の治療と予防

狂犬病は一旦発症すると有効な治療法がなくほぼ100%死亡するため，感染が疑われた場合には，直ちにワクチンによる暴露後予防接種 (post exposure prophylaxis) を受けることが死を免れる唯一の方法である。現在，わが国における狂犬病ワクチンの生産量は年間4-5万本であり化学及血清療法研究所でのみ製造されているが，2006年の狂犬病輸入症例の発生時には，その供給量に限界のあることが明らかとなった。なお，狂犬病を疑う動物に咬まれた場合に行う暴露後予防接種は健康保険適用となる⁴⁸⁻⁵³⁾。

狂犬病ウイルスは，70%アルコール，煮沸，通常の消毒剤で容易に不活化されるため，適切な接触・飛沫感染防止策，暴露部位の洗浄消毒，ワクチンによる暴露後予防接種等の併用により感染・発症予防が可能である⁵⁴⁾。

関連法規：狂犬病は感染症法に基づき4類感染症として患者を診断した医師に全数届出が義務づけられている。

暴露前予防接種 (pre-exposure prophylaxis) :

わが国の暴露前ワクチン接種は組織培養不活化狂犬病ワクチンを4週間隔で2回皮下注射して，その6-12カ月後に1回の追加接種をすることになっている。ワクチン接種は，主として感染予防の目的で狂犬病流行国への渡航者や感染の危険性が高い研究者・獣医師等に対して行われている。一方，WHOは接種0，7，28日目に筋肉内または皮下接種による方式を推奨している。どちらの方式でも一般的に十分な中和抗体価が誘導できるが，日本の方式は渡航半年前からの準備が必要となり現実的でなく，WHO方式を採用しているトラベルクリニックもある。

暴露後予防接種 (post-exposure prophylaxis) :

*動物咬傷による狂犬病ウイルスの暴露が疑われた際できるだけ早くワクチン接種等を行いウイルスの潜伏期間中に十分な免疫を誘導して発症を阻止する方法である。流行地域等で狂犬病の疑われる動物に咬まれた場合は，最初に流水と石鹸で創傷部を十分に洗浄・消毒を行い，その直後にワクチン接種を開始する。わが国では，接種の第1回目を0日として以降3，7，14，30および90日の計6回皮下接種する（WHO方式では90日を必須としない）。近年，筋肉内投与量の5分の1量を皮内数箇所接種するタイ赤十字皮内接種法 (TRC ID法) がWHOから推奨されている。また，「狂犬病暴露後発病予防治療方針 (WHO)」の「第3類の暴露分類」に相当する場合は，ワクチン接種0日に抗狂犬病ウイルス免疫グロブリン (RIG) を受傷部周囲の筋肉内に同時接種することが推奨されている。しかしながら，RIGは世界的に供給不足であり，90%以上の患者はワクチン単独での治療を受けている。日本ではRIGは製造されておらず国外からの入手も非常に困難である。

◆海外渡航時の予防接種に関する参考情報

- ・日本渡航医学会 (<http://www.tramedjsth.jp/>) (一般向け情報：トラベルクリニックリスト)
- ・FORTH 海外で健康に過ごすために：予防接種実施機関の探し方 (<http://www.forth.go.jp/useful/vaccination02.html>)

VII. 狂犬病対策に関する取組み

わが国では、200年以上続いた狂犬病を、狂犬病予防法を制定（1950年8月）して制圧することに成功した。幸いに、1970年と2006年のヒトの輸入狂犬病を除いて、1957年に広島県で報告されたネコの事例を最後にヒトも動物も国内で感染した狂犬病の報告はない。現在、「狂犬病予防法」⁵⁵⁾、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（感染症法）」⁵⁶⁾、「家畜伝染病予防法」⁵⁷⁾に基づいて、狂犬病と診断された患者や動物の届け出、飼い主による飼育犬の管理（登録と予防接種等）、管理されていないイヌの抑留、動物の輸出入検疫・届け出^{58,59)}等が行われている。感染症法で狂犬病の患者を診断した医師は届出が義務付けられており⁶⁰⁾、狂犬病予防法に基づいてイヌ等を診断もしくは疑いを認めた獣医師は直ちに所在地を管轄する保健所長を経由して都道府県知事に報告する義務が課せられている⁵⁵⁾。また、家畜動物については家畜伝染病予防法で届出が義務付けられている⁵⁷⁾。

厚生労働省は、発生時を想定して、狂犬病に携わる行政関係者や医師・獣医師が、輸入事例はもちろんのこと、万が一の狂犬病の国内発生時に的確かつ迅速な対応ができるよう『狂犬病対応ガイドライン2001』を自治体や関係機関等に2001年に配布している。また、2013年には『狂犬病対応ガイドライン2013－日本国内において狂犬病を発症した犬が認められた場合の危機管理対応－』が作成されて、各自治体で狂犬病と確定されたイヌが認められた場合に事態をどのように終息させるかのマニュアルが準備されつつある。ガイドラインではイヌでの発生を想定して取りまとめられているが、仮に他の動物種で狂犬病の発生が認められてもガイドラインに準拠した対応でヒトの健康危害防止と動物の監視および続発事例の摘発と対応が可能になる。これらガイドライン等

を参考にして、各自治体で実際的な対応マニュアル等が作成されるとともに、発生時を想定した机上・実地訓練等が行われて、機能する危機管理の体制準備を平常時に整えることが望まれる^{61,62)}。

WHOは、「狂犬病のない国においても動物の狂犬病調査を実施するのに十分な体制を維持して、国内に存在する感受性の高い飼育動物及び野生動物種について狂犬病を疑う症例のある場合には、標準化された検査法によって陰性を報告すべきである」としており狂犬病調査の体制を構築することを推奨している²⁾。現在、自治体では、条例等に基づいてヒトに対して咬傷事故を起こした加害犬の検診を行い、その経過観察期間中に死亡した場合に必要な応じた検査が行われている。この対応は、その時々状況に応じて行われているものであり、一定の基準で、継続的にイヌ以外も含む動物の狂犬病調査を実施しているものではない。

台湾の野生動物における狂犬病発生がOIEに公式報告（2013年7月17日）されたことを受けて、「我が国における動物の狂犬病モニタリング調査手法に係る緊急研究（厚生労働科学特別研究）」が行われて、『動物の狂犬病調査ガイドライン』が報告された（2014年3月）。このガイドラインは、自治体による狂犬病対応ガイドラインの実際的な活用を可能とするために取りまとめられたものである。狂犬病の発生がない状況下であっても狂犬病が疑われる動物を積極的に探知し、解剖と実験室内の検査によって狂犬病であるか否かを確認できる体制の構築が目的である。また、本調査を行うことによって、狂犬病のないことを積極的に証明していくことも大きな到達目標であり、検査で得られる陽性結果だけではなく、陰性結果の蓄積にも大きな意義のあることを理解したい⁶³⁾。

おわりに

台湾で見つかった野生動物における狂犬病の流行は、イヌの狂犬病を淘汰して52年を経過して発見され、全くの想定外であった。台湾の狂犬病事例から学ぶことは多いが、狂犬病の流行している動物種を確定して発生地域の特定を可能とした、“動物の狂犬病を監視・摘発することのできる動物の狂犬病調査”の重要性に改めて気付くところである。公衆衛生における動物由来感染症対策は、ヒトの健康危害防止が最終目的である。国内でイヌや野生動物に狂犬病が疑われた場合に、発生地域で迅速かつ適切な動物の狂犬病調査が行われて、正確な疫学情報に基づいたヒトと動物の感染・発症予防を行う体制が関係機関の連携（One Health）によって準備・構築されることを期待したい。

引用論文等

- 1) Baer, G.M. The History of Rabies. In: Jackson, A.C. and Wunner, H.W., [eds]. Rabies. Second edition., pp.1-22. Academic Press, London. 2007.
- 2) World Health Organization. WHO Expert consultation on Rabies, Second report. World Health Organ Tech. Rep. Ser. 982, 1-139, 2013.
- 3) Jackson, A.C. Human disease. In: Jackson, A.C. and Wunner, H.W., [eds]. Rabies. Second edition., pp.309-340. Academic Press, London. 2007.
- 4) Jackson, A.C. Pathogenesis. In: Jackson, A.C. and Wunner, H.W., [eds]. Rabies. Second edition., pp.341-381. Academic Press, London. 2007.
- 5) Smith, J.S., Fishbein, D.B., Rupprecht, C.E. and Clark, K. Unexplained rabies in three immigrants in the United States. A virologic investigation. N. engl. J. Med. 324 (4) , 205-211, 1991.
- 6) Charlton, K.M.. The pathogenesis of rabies and other lyssaviral infections: recent studies. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 187, 95-119, 1994.
- 7) Rossiter, J.P. and Jackson, A.C. Pathology. In: Jackson AC, Wunner HW, editors. Rabies. Second edition., pp.383-409. Academic Press, London. 2007.
- 8) Finke, S. and Conzelmann, K.K. Replication strategies of rabies virus. Virus Res. 111, 120-131, 2005.
- 9) Wunner, H.W. Rabies virus. In: Jackson, A.C. and Wunner, H.W. [eds] Rabies. Second edition, pp.23-68. Academic Press, London. 2007.
- 10) Liu, P., Yang, J., Wu, X. and Fu, Z.F. Interactions amongst rabies virus nucleoprotein, phosphoprotein and genomic RNA in virus-infected and transfected cells. J. Gen. Virol. 85, 3725-3734, 2004.
- 11) Lepine, P. On the evolution of fixed strains of rabies virus. J Hyg. 38, 180-184, 1938.
- 12) Miyamoto, K. and Matsumoto, S. Comparative studies between pathogenesis of street and fixed rabies infection. J. Exp. Med. 125 (3) , 447-456, 1967.
- 13) Dietzschold, B., Li, J., Faber, M. and Schnell, M. Concepts in the pathogenesis of rabies. Future Virol. 3 (5) , 481-490, 2008.
- 14) Kuang, Y., Lackay, S.N., Zhao, L. and Fu, Z.F. Role of chemokines in the enhancement of BBB permeability and inflammatory infiltration after rabies virus infection. Virus Res. 144 (1-2) , 18-26, 2009.
- 15) Morimoto, K., Hooper, D.C., Spitsin, S., Koprowski, H. and Dietzschold, B. Pathogenicity of different rabies virus variants inversely correlates with apoptosis and rabies virus glycoprotein expression in infected primary neuron cultures. J. Virol. 73, 510-518, 1999.
- 16) Pulmanasahakul, R., Li, J., Schnell, M.J. and Dietzschold, B. The glycoprotein and the matrix protein of rabies virus affect pathogenicity by regulating viral replication and facilitating cell-to-cell spread. J. Virol. 82 (5) , 2330-2338, 2008.
- 17) Varki, A. Biological roles of oligosaccharides: all of the theories are correct. Glycobiology. 3, 97-130, 1993.
- 18) Wang, Z.W., Sarmiento, L., Wang, Y., Li, X., Dhingra, V., Tsegai, T., Jiang, B. and Fu, Z.F. Attenuated rabies virus activates, while pathogenic rabies virus evades, the host innate immune responses in the central nervous system. J. Virol. 79 (19) , 12554-12565, 2005.
- 19) Wiktor, T.J., Doherty, P.C. and Koprowski, H. Suppression of cell-mediated immunity by street rabies virus. J. Exp. Med. 145 (6) , 1617-1622, 1977.
- 20) Coulon, P., Derbin, C., Kucera, P., Lafay, F., Prehaud, C. and Flamand, A. Invasion of the peripheral nervous systems of adult mice by the CVS strain of rabies virus and its avirulent derivative AvO1. J. Virol. 63, 3550-3554, 1989.
- 21) Dietzschold, B., Wiktor, T.J., Trojanowski, J.Q., Macfarlan, R.I., Wunner, W.H., Torres-Anjel, M.J. and Koprowski, H. Differences in cell-to cell spread of pathogenic and apathogenic rabies virus in vivo and in vitro. J. Virol. 56, 12-18, 1985.

- 22) Dietzschold, B., Wunner, W.H., Wiktor, T.J., Lopes, A.D., Lafon, M., Smith, C.L. and Koprowski, H. Characterization of an antigenic determinant of the glycoprotein that correlates with pathogenicity of rabies virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 80, 70-74, 1983.
- 23) Faber, M., Prumanausahakul, R., Nagao, K., Prośniak, M., Rice, A.B., Koprowski, H., Schnell, M.J. and Dietzschold, B. Identification of viral genomic elements responsible for rabies virus neuroinvasiveness. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101 (46) , 16328-16332, 2004.
- 24) Kucera, P., Dolivo, M., Coulon, P. and Flamand, A. Pathways of the early propagation of virulent and avirulent rabies strains from the eye to the brain. *J. Virol.* 55, 158-162, 1985.
- 25) Seif, I., Coulon, P., Rollin, P.E. and Flamand, A. Rabies virulence: effect on pathogenicity and sequence characterization of rabies virus mutations affecting antigenic site III of the glycoprotein. *J. Virol.* 53, 926-934, 1985.
- 26) Wiktor, T.J., Gyorgy, E., DieterSchlumberger, H., Sokol, F. and Koprowski, H. Antigenic properties of rabies virus components. *J. Immunol.* 110 (1) , 269-276, 1973.
- 27) Tuffereau, C., Leblois, H., Benejean, J., Coulon, P., Lafay, E. and Flamand, A. Arginine or lysine in position 333 of ERA and CVS glycoprotein is necessary for rabies virulence in adult mice. *Virology.* 172, 206-212, 1989.
- 28) Gaudin, Y., Ruigroc, R.W., Tuffereau, C., Knossow, M. and Flamand, A. Rabies virus glycoprotein is a Trimer. *Virology.* 187, 627-632, 1992.
- 29) Ming, P., Du, J., Tang, Q., Yan, J., Nadin-Davis, S.A., Si, H., Tao, X., Huang, Y., Hu, R. and Liang, G. Molecular characterization of the complete genome of a street rabies virus isolated in China. *Virus Res.* 143, 6-14, 2009.
- 30) Morimoto, K., Kawai, A. and Mifune, K. Comparison of rabies virus G proteins produced by cDNA-transfected animal cells that display either inducible or constitutive expression of the gene. *J. Gen. Virol.* 73, 335-345, 1992.
- 31) Tordo, N. Characteristics and molecular biology of the rabies virus. In: Meslin, F.X., Kaplan, M.M. and Koprowski, H. [eds] *Laboratory techniques in rabies.* Fourth edition., pp.28-51. WHO, Geneva. 1996.
- 32) Yamada, K., Noguchi, K., Nonaka, D., Morita, M., Yasuda, A., Kawazato, H. and Nishizono, A. Addition of a single N-glycan to street rabies virus glycoprotein enhances virus production. *J. Gen. Virol.* 94, 270-275, 2013.
- 33) Yamada, K., Park, C.H., Noguchi, K., Kojima, D., Kubo, T., Komiya, N., Matsumoto, T., Mitui, M.T., Ahmed, K., Morimoto, K., Inoue, S. and Nishizono, A. Serial passage of a street rabies virus in mouse neuroblastoma cells resulted in attenuation: Potential role of the additional N-glycosylation of a viral glycoprotein in the reduced pathogenicity of street rabies virus. *Virus Res.* 165, 34-45, 2012.
- 34) Yamada, K., Noguchi, K. and Nishizono, A. Characterization of street rabies virus variants with an additional N-glycan at position 247 in the glycoprotein. *Arch. Virol.* 159 (2) , 207-216, 2013.
- 35) Fekadu, M., Chandler, F.W. and Harrison, A.K. Pathogenesis of rabies in dogs inoculated with an Ethiopian rabies virus strain. Immunofluorescence, histologic and ultrastructural studies of the central nervous system. *Arch. Virol.* 71, 109-126, 1982.
- 36) Iwasaki, Y., Ohtani, S. and Clark, H.F. Maturation of rabies virus by budding from neuronal cell membrane in suckling mouse brain. *J. Virol.* 15, 1020-1023, 1975.
- 37) Matsumoto, S. and Kawai, A. Comparative studies on development of rabies virus in different host cells. *Virology.* 39 (3) , 449-459, 1969.
- 38) Matsumoto, S., Schneider, L.G., Kawai, A. and Yonezawa, T. Further studies on the replication of rabies and rabies-like viruses in organized cultures of mammalian neural tissues. *J. Virol.* 14, 981-996, 1974.
- 39) Matsumoto, S. and Yonezawa, T. Replication of rabies virus in organized cultures of mammalian neural tissues. *Infect. Immun.* 3, 606-616, 1971.

- 40) Hamamoto, N., Uda A., Tobiume, M., Park, C.-H., Noguchi, A., Kaku, Y., Okutani, A., Morikawa, S., Inoue, S. (2015) Association between RABV G Proteins Transported from the Perinuclear Space to Cell Surface Membrane and Nglycosylation of the Sequon at Asn204. JJID, In press.
- 41) 井上 智：狂犬病の発生状況と野生動物調査の意義. In：特集 狂犬病をめぐる最近の情勢（野生動物にどう対処するか）. 獣医畜産新報, 67：809-818,2014.
- 42) 狂犬病：衛生福利部疾病管制署（台湾CDC）(<http://www.cdc.gov.tw/diseaseinfo.aspx?treeid=8d54c504e820735b&nowtreeid=dec84a2f0c6fac5b&tid=9D2E1B3A862F06FB>)
- 43) Liu, C.-H. History of rabies control in Taiwan and China. Taiwan EB, 29, S44-S52, 2013.
- 44) 井上 智：台湾における狂犬病の疫学と我が国における診断能力向上の取り組み. In：第39回獣医学学会学術集会シンポジウム（狂犬病の疫学とその対策 - 獣医学が社会に果たす役割）. 獣医学雑誌 (J.Vet.Epidemiol), 18:11-17,2014.
- 45) Wu, H., et al. Wildlife rabies on an island free from canine rabies for 52 years - Taiwan, 2013. MMWR, 63, 178, 2014.
- 46) Chiou, H.-Y., et al. Molecular characterization of cryptically circulating rabies virus from ferret badgers, Taiwan. EID, 20, 790-798, 2014.
- 47) Compendium of animal rabies prevention and control, 2011. MMWR, Recommendations and reports, 60 (6), 2011.
- 48) 国立感染症研究所：狂犬病 2006年現在. IASR, 28, 1-23, 2007. (<http://idsc.nih.gov.jp/iasr/28/325/inx325-j.html>)
- 49) CDC, Human rabies prevention - United States, 1999, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR, 48, RR-1, 1999.
- 50) 狂犬病対応ガイドライン2001. 編集：狂犬病対策研究会編, インフラックスコム, 東京. 2001.
- 51) (復刻版) 植木英人：東京狂犬病流行誌. 編集：狂犬病臨床研究会, 発行：時空出版株式会社.
- 52) ヒトと動物の狂犬病（日本語版）. 南アフリカ共和国制作（1995）, 翻訳・監修：高山直秀（東京都立駒込病院）, 販売：時空出版株式会社, 2004.
- 53) 専門家啓発用DVD：狂犬病（男児症例の記録, 学術映像, 昭和25年）. 平成19年度厚生労働科学研究費補助金・新興・再興感染症研究事業：動物由来感染症の生態学的アプローチによるリスク評価等に関する研究, 狂犬病のサーベイランス及び診断に関するワーキンググループ制作（全国自治体担当課窓口に配布）, 2008.
- 54) 井上 智：狂犬病とバイオセーフティ（解説）. JBSA Newsletter, 4, 19-21, 2014.
- 55) 厚生労働省：狂犬病予防法 (<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S25/S25HO247.html>)
- 56) 厚生労働省：感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律 (<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H10/H10HO114.html>)
- 57) 農林水産省：家畜伝染病予防法の解説 (<http://www.maff.go.jp/aqs/hou/36.html>)
- 58) 厚生労働省：動物の輸入届出制度について (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou12/>)
- 59) 農林水産省：犬等の輸出入検疫規則 (<http://www.maff.go.jp/aqs/hou/52.html#kisoku>)
- 60) 狂犬病：感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-04-11.html>)
- 61) 厚生労働省：狂犬病 (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou10/>)
 - ◇狂犬病予防法
 - ◇狂犬病対応ガイドライン2001
 - ◇狂犬病対応ガイドライン2013
 - ◇狂犬病に関するQ & A
- 62) 井上 智：狂犬病ガイドライン. In：特集 人と動物の共通感染症最前線 11. 獣医畜産新報 (JVM) . 67, 171-175, 2014.
- 63) 特集：狂犬病をめぐる最近の情勢（野生動物にどう対処するか）. 井上 智, 羽山伸一, 中嶋建介, 加藤卓也, 喜屋武向子, 高木祐司, 後藤 剛. 獣医畜産新報 (JVM) . 67, 807-838, 2014.

原 著

山口県初発腸管出血性大腸菌 O157:H7 集団感染事例原因菌の遺伝系統（クレード） 解析と高病原性と推察されるクレード8に 属する O157:H7 の県内での感染の実態

富永 潔¹⁾ * · 矢端順子¹⁾ · 亀山光博¹⁾ · 伊豫田 淳²⁾

[2014年12月3日受付・2014年12月26日受理]

ORIGINAL ARTICLE

Phylogenetic analysis (clade analysis) of causative strains
in the first outbreak of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7
in Yamaguchi Prefecture and the actual state of infection
by clade 8 of the highly virulent O157:H7 clade in Yamaguchi Prefecture

Kiyoshi TOMINAGA¹⁾ *, Junko YABATA¹⁾, Mitsuhiro KAMEYAMA¹⁾ and Sunao IYODA²⁾

1) Yamaguchi Prefectural Institute of Public Health and Environment, 5-67 Aoi 2-chome,
Yamaguchi-city, Yamaguchi-ken, 753-0821 Japan

2) Department of Bacteriology I, National Institute of Infectious Disease, 1-23-1 Toyama Shinjuku-ku, Tokyo, 162-8640 Japan

Summary

In November 1998, the first outbreak of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 (O157) Stx2 infection occurred in a special nursing home for the aged in Yamaguchi Prefecture. Thirty-two patients developed symptoms, and three died. Severe disease in the form of hemolytic uremic syndrome (HUS) was observed in eight patients, including the three who died, and the aggravation rate (ratio of number of patients with HUS to the number of symptomatic patients) was extremely high. Therefore, we analyzed 166 O157 isolates in Yamaguchi Prefecture, including the outbreak strains, by the phylogenetic analysis (clade analysis) method developed in the United States and investigated how often the presumably highly virulent clade 8 strain was isolated. Of the 166 strains, 21 (21.7%) were identified as clade 8 strains. All strains from the 1998 outbreak were identified as clade 8 strains; thus, one of the factors associated with the high aggravation rate in this outbreak might have been the highly virulent phylogenetic lineage. Additionally, among the isolates from 2004 to 2011, one to five strains were identified as clade 8 strains every year except 2008. Therefore, sporadic infections of clade 8 strains occurred almost every year in Yamaguchi Prefecture. In 2011, a small outbreak occurred in which clade 8 strains were isolated in four successive cases within a short period of time. Genotyping by the IS-printing method revealed that the clade 8 strains were characterized by unique IS profiles never previously recognized in other clades.

1) 山口県環境保健センター（〒753-0821 山口市葵二丁目5-67）

2) 国立感染症研究所細菌第一部（〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1）

* 連絡責任者・富永 潔

〒753-0821 山口県山口市葵町二丁目5-67 TEL 083-922-7630 FAX 083-922-7632

要 約

1998年11月に、山口県の特別養護老人ホームにおいて、3人の死者を含む32人の有症者が認められた腸管出血性大腸菌O157:H7（以下O157）Stx2型による山口県での初発集団感染事例が発生した。この症例で、溶血性尿毒症症候群（HUS）を発症した重症例が死亡者3人を含めて8人で、有症者に対する重症者の割合である重症化率が25%と非常に高値を示したことが注目された。そこで、アメリカ合衆国で開発されたO157遺伝系統解析法（クレード解析）により当該集団感染事例原因菌を含む県内分離株166株を解析し、高病原性と推察されるクレード8株の分離状況を調べた。その結果、166株中21株（21.7%）がクレード8と判定された。集団感染事例由来株はすべてクレード8で、高い重症化率の要因の一つに高病原性遺伝系統の関与が示唆された。また、2004年～2011年度分離菌株では、2008年を除く毎年、1～5株がクレード8株であり、山口県内ではクレード8株の感染がほぼ毎年散発していること、また2011年には短期間に4例連続でクレード8株が分離される小規模流行があったことが明らかとなった。

また、IS-printingによる遺伝子型別の結果、クレード8株のISプロファイルは、他のクレードでは認められない独特のプロファイルであることが明らかとなった。

キーワード：O157:H7, Stx2, クレード8, 集団感染, 1998年

はじめに

1998年11月、県内の特別養護老人ホームで、腸管出血性大腸菌O157:H7（以下O157）の山口県における初めての集団感染事例が発生した。この事例では、32人の有症者のうち3人の死亡者を含めた8人が溶血性尿毒症症候群（以下HUS）を発症し、有症者数に対するHUS発症者数の割合である重症化率が25%と非常に高率であった点が注目された（表1）。

表1 山口県初発腸管出血性大腸菌 O157:H7集団感染事例の概要

発生場所	山口県の特別養護老人ホーム			
患者発生年月日	1998年(平成10年)11月14日～11月23日			
有症者数等の内訳	対象者	有症者(菌陽性)	死者	無症状病原体保有者
入所者	50	26(16)	3	8
ショートステイ	12	5(2)	0	0
デイサービス	115	0	0	0
職員	49	1	0	1
合計	226	32(18)	3	9
原因菌	O157:H7 Stx2			
溶血性尿毒症症候群(HUS)	8人(25.0%)※			
原因食品	1998年(平成10年)11月 10日夕食のサラダ※※			
※(重症化率)	HUS発症者数/有症者数×100			
※※喫食者数	54人			

2008年にアメリカ合衆国のManningら¹⁾は、O157の96遺伝子座における一塩基変異（SNPs）に基づく塩基配列の違いを検出するクレード解析法を開発し、アメリカ合衆国の集団感染由来株はクレード1から9の9つの系統に分類されること、また重症化率が高かったハウレン草やレタスの喫食が原因と考えられる事例由来株はいずれもこれまでの事例の原因菌とは異なる新たな遺伝系統クレード8に属していることを報告した。

この報告を受けて、わが国においても伊豫田らによりO157のクレード解析が実施され、クレード8株は無症状病原体保有者由来株と比較してHUS患者由来株に有意に多く存在することが明らかとなった²⁾。

これらの報告から、O157感染症例の重症化の可能性を推測する上で、原因菌のクレード解析は重要と考えられる。そこで今回、山口県初発集団感染事例における高い重症化率との関連を知るとともに、県内におけるクレード8株の感染の実態を把握する目的で、クレード解析を実施した。

材料と方法

1. 供試菌株

1998年の集団感染事例の患者由来3株、感染源となった食品由来1株、この事例と同時期に近郊で発生した散発2事例由来2株、及び2004年～2011年の県内散発事例158事例由来159株、2010年に県内と畜場に搬入された肉用牛の第1胃内容物由来1株、計166株を供試した。

2. クレード解析

伊豫田らが開発したクレード8とそれ以外のクレードを判別するMAMA-PCR法²⁾により行った。クレード8検出用primer setを用いたPCRで222bpの増幅産物が確認され、それ以外のクレード検出用primer setで増幅産物が認められなかったものをクレード8と判定した。

3. クレード8と判定された菌株の生化学的性状、毒素産生性、*stx2*のサブタイプ、*norV* (Stx2発現抑制効果を持つ一酸化窒素 (NO) を還元し不活化する酵素であるNO reductaseをコードする) 遺伝子の内部欠失の有無並びに遺伝子型別

生化学的性状は、定法により腸内細菌科細菌であることを確認後IDテストEB20 (日水製薬) により、志賀毒素産生性はRPLA法 (デンカ生研)、*stx2* サブタイプは、ScheutzらのPCR法³⁾、*norV* 遺伝子の内部欠失の有無は伊豫田らの開発したPCR法²⁾により、それぞれ検査した。また遺伝子型別検査は、IS-printing system (TOYOBO) により実施し、パルスネット研究班中国四国ブロックで用いられている方法により12桁のプロファイルを算出した⁴⁾。

成績

1. クレード解析成績

表2にクレード解析成績を示した。

表2 クレード解析成績

感染形態	分離年度	菌株の由来	菌株数	クレード8 株数	その他のクレード 株数
集団感染	1998	患者3人(Tab1-3)	3	3	0
		原因食品(Tab-110)	1	1	0
		集団感染と同時期の近郊散発2事例	2	2	0
			小計	6	6
散発事例	2004	散発事例 26事例	26	3	23
	2005	散発事例 17事例	17	1	16
	2006	散発事例 11事例	11	1	10
	2007	散発事例 23事例	24	2(内1株は家族由来)	22
	2008	散発事例 20事例	20	0	20
	2009	散発事例 23事例	23	1	22
	2010	散発事例 21事例	21	2	19
	2010	牛第一胃内容物	1	0	1
	2011	散発事例22事例	17	5(内4株は連続分離)	12
			小計	160	15
		合計	166	21	145
		%		12.7	87.3

166株中21株、12.7%がクレード8と判定された。1998年の山口県初発集団感染事例由来4株および同一時期の散発事例由来2株は、すべてクレード8と判定された。2004年～2011年の県内散発事例由来株については、2008年を除き毎年クレード8株が認められ、14事例から15株が分離された。なお、2007年には家族内感染、2011年にはクレード8株の感染事例が3月に1例、5月に3例、計4事例続発した小規模流行が認められた。

クレード8株が分離された散発事例の臨床症状(表3)をみると、14事例中11事例(78.6%)で重度の症状と考えられる出血性下痢(血便)が認められており、血便を認めない3事例ではいずれも腹痛・水様性下痢が認められている。一方、無症状病原体保有者は、血便が認められた1事例の家族に認められたにすぎなかった。なお、2010年の牛由来株はクレード8株ではなかった。

2. クレード8と判定された21株の生化学的性状, 志賀毒素産生性, *stx2*サブタイプ及び*norV*遺伝子内部欠失の有無

クレード8と判定された21株の生化学的性状は、その他のクレードと同一で、クレード8に特徴的と考えられる生化学的性状は認められなかった(データは示していない)。Stx型は21株すべてStx2型で、そのサブタイプは、集団感染事例由来株及びその関連株6株はいずれも2a+2cであったが、散発事例由来株は、15株中7株が*stx2a+stx2c*、8株が*stx2a*保有株であった。また、*norV*遺伝子は、21株すべて内部欠失は認められず完全構造であった。

3. クレード8と判定された21株の遺伝子型

IS-printing泳動像から算出した12桁のプロファイルを表3に示した。

表3 クレード8株21株のIS-printing プロファイル

プロファイルNo.	IS-printing プロファイル	菌株数	<i>stx2</i> subtype	菌株番号	臨床症状	備考
①	10 <u>5</u> 457-7 <u>1 1</u> 64 <u>2</u>	1	2a+2c	04Y15	腹痛・水様性下痢・血便	
②	14 <u>5</u> 057-3 <u>1 1</u> 25 <u>2</u>	1	2a	05Y59	腹痛・水様性下痢・血便	
③	30 <u>5</u> 447-7 <u>1 1</u> 24 <u>2</u>	1	2a+2c	10Y05	腹痛・水様性下痢・血便	
④	30 <u>5</u> 455-7 <u>1 1</u> 64 <u>2</u>	3	2a+2c	Tab-1,2,3	血便	a
	同上	1	2a+2c	Tab-110	—(原因食品)	a
	同上	2	2a+2c	T98-42,43	血便	a
⑤	30 <u>5</u> 455-7 <u>1 1</u> 24 <u>2</u>	1	2a+2c	06Y28	腹痛・水様性下痢・血便	
⑥	30 <u>5</u> 457-6 <u>1 1</u> 24 <u>2</u>	1	2a+2c	11Y17	腹痛・水様性下痢	
⑦	30 <u>5</u> 457-6 <u>1 1</u> 44 <u>2</u>	1	2a	04Y49	腹痛・水様性下痢	
⑧	30 <u>5</u> 457-6 <u>1 1</u> 64 <u>2</u>	1	2a+2c	04Y37	水様性下痢・血便	
⑨	30 <u>5</u> 457-7 <u>1 1</u> 24 <u>2</u>	1	2a+2c	09Y22	腹痛・水様性下痢・血便	
	同上	1	2a+2c	10Y25	腹痛・発熱・血便	
⑩	34 <u>5</u> 057-3 <u>1 1</u> 65 <u>2</u>	1	2a	11Y01	腹痛・水様性下痢	c
	同上	1	2a	11Y03	腹痛・水様性下痢・血便	c
⑪	34 <u>5</u> 457-3 <u>1 1</u> 65 <u>2</u>	1	2a	07Y31	腹痛・水様性下痢・血便	b
	同上	1	2a	07Y32	無症状	b
	同上	1	2a	11Y02	腹痛・血便	c
	同上	1	2a	10Y43	腹痛・水様性下痢・血便	c

a 集団感染株および関連株
b 家族内感染事例株
c 小規模流行株

今回の検査では11種類のプロファイルが認められたが、いずれも類似性の高いプロファイルであった。その中で、下線を付けた4つの数字、5、

1, 1, 2が11種類のプロファイルすべてに共通していたことが注目された。

考 察

Manningら¹⁾によれば、1982年～2002年の20年間にアメリカ合衆国で発生した350例のO157感染症における平均重症化率は4%であったのに対して、2006年のホウレン草やレタスの喫食が原因と考えられる事例での重症化率は、それぞれ15%、11%と平均重症化率と比較して非常に高率であり、症例によって重症化率に大きな差異が認められている。

この事実から、同じO157であっても事例の原因となったO157菌株の病原性に違いがあることが推察され、それを究明するためには塩基配列レベルでの遺伝系統解析が必要と考えられた¹⁾。

山口県において初めて実施したO157のクレード解析の結果、1998年11月に発生した県内初発集団感染事例の原因菌は、高病原性と推察される遺伝系統であるクレード8に属する株であったことが明らかとなった。

この初発事例は、これまでにない大きな健康被害を生んだ事例として、特筆すべき事例と考えられるが、当時は、この特別養護老人ホームの入所者が高齢であり、重度の既往症を有している割合が高かったことがこの高重症化率の原因と考えられていた。

今回の調査により、原因菌が高病原性遺伝系統と考えられているクレード8に属するO157であったこと、原因株のstxサブタイプは、無症状病原体保有者よりもHUS由来のクレード8株においていずれも高頻度に認められている²⁾ stx2aあるいはstx2a+2cであったこと等が明らかとなり、高い重症化率の要因の一つとして、原因菌の病原性が高かったことが関与した可能性が強く示唆された。

完全構造のnorV遺伝子の保有については、HUS由来株の57.9% (84株/145株) に認められたが、無症状病原体保有者由来株の79.4% (177株/223株) にも認められていることから、norV遺伝子の存在だけではHUSの原因にはならないと報告²⁾されており、クレード8株の病原性の強さとの関連は、不明であった。

IS-printingによる遺伝子型は11種類認められたが、いずれも極めて類似していたことから、クレード8株の遺伝子型の多様性は少ないものと考えられた。クレード8株21株のIS printingプロファイルにおいて、□-□-5-□-□-□-□-1-1-□-□-2で示される4つの数字は全株に共通しており、しかも、2008年～2011年度の4年間に行った108株のその他のクレード株のIS-printingでは、このようなプロファイルは1株も認められなかった(データは示していない)。これらのことから、プロファイルにこの4か所の数字がすべて認められれば、クレード8株と推測することが可能と考えられた。この知見はIS-printingを行った菌株からクレード8をスクリーニングする際に有用であると考えられた。

山口県では、ほぼ毎年クレード8株の感染が起こっており、2011年には4例の患者が続発した小規模流行も起こっている⁵⁾ こと、クレード8株の感染者において高頻度に重度の消化器症状が認められたことから、クレード8株による大きな被害を防止するためにも、O157のクレード解析を日常的に実施し、その結果を医療機関と共有することによって高病原性株である意識が医療機関関係者にもたらされ、万一の重症化の際にも適切な医療が迅速になされることが期待される。

引用文献

- 1) Manning, S.D., Motiwara, A.S., Springman, A.C. et al. : Variation in virulence among clades of *Escherichia coli* O157 : H7 associated with disease outbreaks. *Proc.Nat.Acad.Sci.*,105 : 4868～4873,2008.
- 2) Iyoda, S., Manning, S.D., Seto, K. et al. : Phylogenetic clades 6 and 8 of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 : H7 with particular stx subtypes are more frequently found in isolates from hemolytic uremic syndrome patients than from asymptomatic carriers. *Open Forum Infect.Dis.*, 1 (2) : 1～8,2014.
- 3) Scheutz, F., Teel, L.D., Beutin, L. et al. : Multicenter evaluation of sequence-based protocol for subtyping Shiga toxins and standardizing stx nomenclature. *J.Clin.Microbiol.*, 50 (9) : 2951～2963,2012.
- 4) 寺嶋淳 : 厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業平成18～20年度総合研究報告書,広域における食品由来感染症を迅速に探知するために必要な情報に関する研究, 116-166, 2009.

- 5) 寺嶋淳：厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業平成23年度総括・研究分担報告書,食品由来感染症調査における分子疫学手法に関する研究,平成23年3月～5月に県内で小規模流行が確認されたO157クレード8菌株のIS-printing, パルスフィールドゲル電気泳動法 (PFGE), MLVAによる解析, 126-136,2012.

症 例

末節骨融解を示した乳用牛の
長期生存の1例

水間なつみ¹⁾・田浦保穂²⁾ *

[2014年12月3日受付・2015年2月13日受理]

CLINICAL CASE

Long-term survival of a dairy cow with osteolysis of the distal phalanx

Natsumi MIZUMA¹⁾ and Yasuho TAURA²⁾ *

1) Center of Agricultural Training Division, Yamaguchi Prefectural Agriculture
and Forestry Research, 318 Mure, Hofu 747-0004, Japan

2) Laboratory of Veterinary Surgery, Joint Faculty of Veterinary Medicine,
Yamaguchi University, 1677-1 Yoshida, Yamaguchi 753-8515, Japan

A 24-month-old, 548-kg female Holstein exhibited a downer status following labor dystocia during her first parturition. The use of cow-lifting devices allowed her to stand, walk, and be milked, but marked swelling was observed in the left hind foot during the mid-lactation period. Radiographic examination revealed osteolysis of the distal phalanx, and her prognosis was considered to be poor. However, abscess drainage and antibiotic administration resolved her clinical symptoms, although she did not completely recover. Two additional pregnancies with successful parturition and lactation were achieved.

Key Words: dairy cow, distal phalanx osteolysis, drainage of abscess, long-term survival

* Correspondence to Yasuho Taura (Yamaguchi University)

1677-1 Yoshida, Yamaguchi 753-8515, Japan

TEL +81-83-933-5928 FAX +81-83-933-5930 E-mail: ytaura@yamaguchi-u.ac.jp

要 約

24ヵ月齢、雌、548kgのホルスタイン種の乳用牛が初産分娩時に難産となり、起立不能を呈した。数回の吊起により起立し、歩行および搾乳可能とはなったが、泌乳中期より左後肢に顕著な腫脹が認められた。X線検査から同肢外側の末節骨は骨融解し、膿瘍も併発したことから予後困難と診断された。ところが、膿瘍の洗浄やドレーン設置および抗生剤投与などが奏功し、完治には至らなかったものの、臨床症状が抑えられ、2産分娩による後継牛の確保、泌乳および3産目の受胎まで実現した。本牛は予後困難から適切な処置により、長期生存した貴重な一例であり、現在妊娠中の3産目以降のデータ蓄積も継続していく必要があると考えられた。

キーワード：乳用牛、末節骨融解、膿瘍の洗浄とドレナージ、長期生存

1) 山口県農林総合技術センター農業研修部

2) 山口大学共同獣医学部獣医外科学分野

* 連絡責任者・田浦保穂

〒753-8515 山口市吉田1677-1 TEL +81-83-933-5928 FAX +81-83-933-5930

E-mail: ytaura@yamaguchi-u.ac.jp

1. はじめに

乳用牛の運動器疾患は、酪農経営に甚大な損失をもたらす疾患の一つである⁸⁾。蹄深部の感染症罹患牛は重度の跛行を呈し、全身状態も悪化するため廃用となるリスクが高い⁴⁾。また、その治療には多大な労力・費用・時間を要する。そのため蹄深部感染症の予後に関する情報は重要であるが、その予後に関する研究は少ないのが現状である¹⁻⁴⁾。また、蹄深部感染症は、蹄底潰瘍や趾間

フレグモーネなどの蹄病に続発するのが一般的である¹⁻⁴⁾。今回、山口県農林総合技術センター農業研修部が飼養管理している乳用牛において、球節付近の炎症が感染源と考えられる蹄深部感染例に遭遇し、長期間治療する機会があったので、その予後診断や管理法などについて概要を報告する。

2. 症 例

症例は山口県農業大学校で、つなぎ飼養されている24ヵ月齢(2011年4月18日生)のホルスタイン乳用種雌牛(体重548kg)で、初産時の難産(2013年5月2日:第1病日)後に起立不能を呈した。対症療法およびカウハンガー[®]を用いた数回の吊起により、第6病日に起立可能となったが、左後肢球節の突出(いわゆるナックル)を呈したため、13病日に副木固定した。歩行可能まで回復したが、患肢球節周辺の腫脹が悪化したため、16病日に副木を除去した。除去後ナックルは改善したが、副木による褥瘡が確認された(図1)。患肢球節周辺の腫脹の原因究明のため、X線検査や超音波検査および足根関節液検査などを行ったが、異常は認められなかった。褥瘡部は創面が治癒するまで、連日強酸水(ホシザキ電器製)による洗浄^{5,6,8)}および砂糖を塗布後、小児用おむつを用いて被覆した。

その後、患部と歩様の改善が認められたため(図2)、分娩より3ヵ月後に人工授精を実施し受胎した。人工授精の約1ヵ月後、再び患肢球節が腫脹や熱感を呈し、疼痛が認められたため、患部に消炎剤を塗布した。しかし患部は近位へと徐々に拡大し、146病日のX線検査により患肢中足骨に骨膜反応、超音波検査により同腱鞘部に浮腫が認められた。なお、同部位の生検や蹄部には特に異常は認められなかった。

患肢の治療に専念する目的で、分娩より5ヵ月

後に乾乳した。乾乳後から約2週間、マクロライド系およびフルオロキノロン系抗生物質の全身およびセフェム系抗生物質を局所投与した。治療中に症状悪化はなかったものの、抗生物質投与終了後、患肢球節から繫部にかけての腫脹が悪化し、繫部に膿瘍が形成された(図3)。

患肢の削蹄時に、蹄底には異常は認められなかったが、外蹄の蹄尖部角質を約3cm切断しても骨に到達せず、蹄深部より膿が多量に漏出した(図4)。蹄深部の膿を排出後、テトラサイクリン系乳房炎軟膏および蹄病軟膏を塗布し、ガーゼと自着性保護包帯で固定した。乾乳より約1ヵ月後、194病日のX線検査により患肢外蹄末節骨の骨融解および骨膜反応が確認された(図5)。

同日膿瘍にループドレーンを留置し、強酸水およびイソジン[®]で洗浄^{5,6,8,9)}、壊死組織除去剤(プロメライン[®])およびアミノグリコシド系抗生物質軟膏を注入し、蹄病軟膏塗布後、ガーゼおよび自着性保護包帯で固定した。その後、約2ヵ月間にわたり、2~3日に1回強酸水を用いて洗浄し、中足骨部を駆血し遠位の静脈内にペニシリン系抗生物質を局所注射した。ドレーン装着より約2ヵ月後、洗浄時に約2cm角の骨片様物が剥離脱落した(図6)。ドレーン除去後、再び約2週間マクロライド系およびフルオロキノロン系抗生物質の全身投与を実施した。その後、患肢に関する処置は削蹄以外実施していない。

3. 予 後

患肢球節部は完治とまでは至らなかったが、つなぎ飼育牛舎では分娩および搾乳に支障がない程度まで回復し、現状を維持している。蹄に関しては、球節部回復後、これまで2度定期的に削蹄

しているが、負重も完全に蹄組織が順調に回復しており(図7)、蹄病は発症していない。2度の削蹄により毎回歩様の改善が認められた。

体重については、初産分娩より9ヵ月後、すな

わち治療終了より約1ヵ月後によく初産時の体重に戻り、現在は600kg前後を維持している。

2013年5月30日、2産目の分娩を迎えた。二次破水後の陣痛が弱かったため、介助を必要としたが、無事にホルスタイン種雌、42kgを娩出した。その後、廃用も検討したが、左後肢の経過および

子宮回復が順調であったため、人工授精を実施したところ受胎した。2015年6月26日が3産目の分娩予定である。現在は約3アールの運動場で飼養している(図8)。乳量については、初産時は2,689kg(168日)、2産時は5,410kg(220日)を生産した。

4. 考 察

当該牛は、健常牛とまではいかないものの、当センターでの飼養管理にはほぼ影響のない程度まで蹄の外観は回復した。治療に長期間要したものの、生乳生産、分娩(2産)、後継牛の確保、3産目の受胎を実現しており、良好な予後を示した大変貴重な1例であるため、その概要を報告した。現在46ヵ月齢を迎え、若干破行を示すものの、運動場で疾走する姿も観察される。患部の疼痛症状は認められず、融解壊死欠損した組織は、適切な処置により、線維細胞で置換されたと考えられた^{5,6,8)}。

牛の末節骨融解に対しては、一時的には断蹄術が奏効することもあるが、長期間観察した例の報告は少ない^{1,4)}。当該牛でも感染性骨融解により治療困難と診断され、断蹄術も検討したが、患部に対し強酸水を用いた洗浄や抗生物質の投与を約2ヵ月間継続した結果、起立や歩行、食欲に著しい悪化がみられなかったため、断蹄術を実施せずに済んだ。

牛の末節骨(蹄骨)融解の誘因は、骨折や蹄葉炎および蹄深部感染症などからの続発することが推測される^{1,4)}。また蹄深部感染は、蹄底潰瘍や趾間フレグモーネなどの蹄病に続発するのが一般的である^{1,4)}。当該牛は末節骨の感染性骨融解を呈したが、蹄病は認められなかった。本症例の末節骨の骨融解が、中足骨の骨膜反応や球節から繋部周辺の顕著な腫脹の呈した後に確認されたことから、感染源は蹄からではなく、球節付近の炎症部ではないかと考えられた。

当該牛の骨融解の感染源と考えられる球節周辺の炎症について、分娩後のナックル(後肢球節の突出であり、起立不能時の意識下プロピオセプション：いわゆるCPの消失とは異なる)治療時の副木などの固定具による褥瘡形成も1原因になると想定される⁷⁾。ナックル治療時の固定方法について、副木を包帯で固定する方法を用いたが、包帯の固定位置が球節部周辺のみであったため、負重面が小さく、褥瘡を作りやすい状況であったと考えられる。したがって、ナックル治療

時は、中足骨から蹄部まで広範囲で固定することや、横臥時に球節の正しい角度を保った状態で固定することなどの注意が必要である⁷⁾。

患部の洗浄時に約2cm角の骨片様物が剥離した。これは、末節骨融解により剥離し腐骨化した外側の遠位種子骨(舟状骨)であると考えられる⁴⁾。牛の蹄底蹄先部1/3は硬いが、遠位種子骨の直下の蹄球接合部は比較的柔らかい。蹄底潰瘍は蹄球接合部になりやすく、蹄冠部が腫脹する例が散見されるが、これは感染が蹄底の潰瘍部から遠位種子骨や蹄関節に波及し蹄冠炎へと移行すると考えられている。本症例では、腐骨化した種子骨を除去したことで異物や感染源が消失し、蹄冠炎などの深部感染症が治癒したものと思われる。今後の定期的X線検査などによるモニタリングが重要と考える。

本症例には蹄病は認められなかったものの、削蹄後に歩様改善が認められていることから、今後も定期的に削蹄を実施していく必要がある。また、本症例ではつなぎ飼いや牛舎であったため、蹄治療や飼養管理が比較的容易であったが、牛群内の順位決めや乗駕行動による転倒が危惧されるフリーバーンやフリーストールでの治療や飼養管理は困難であると考えられる。

分娩については、2産目の分娩時に陣痛が弱かった。陣痛に耐えうるほどの後肢のふんばりが効かなかったからであると考えられるため、3産目の分娩も気をつける必要がある。なお、当該牛は治療中、体重の増加が芳しくなかったが、2産目に出生した子牛は、ホルスタイン種雌の平均的な出生体重42kgで出生したため、末節骨融解および治療は胎子の発育には影響なかったと考えられた。さらに、患部の再発が受胎後であることから、褥瘡部の表層部は発情時などには、治癒したようにみえたが深部の感染は完治しておらず、受胎後の妊娠維持のためのホルモンバランス(Th1/Th2)の変化による免疫低下(免疫抑制)が誘因となり、患部が再燃したのではないかと考えられる。

2産目の乳量は5,410kg(220日)であったが、頭数に上限のない管理ができれば、7,200kg(305日期待量)の生産が得られていた可能性がある。また、2産目以後継牛が確保できたが、その種雄牛はNTP+2,748の長命連産性に優れた高能力牛であり、大変有意義であると考え、後継牛の活躍に期待したい。

当該牛の治療方法や費用対効果の面で多くの課題があるが、搾乳牛の体調管理にとって重要な

後肢の疾病を抱えながらも長期生存している大変貴重な一例であり、3産目以降のデータ蓄積も継続していく必要があると考えられる。

最後に、当農業研修部は酪農家を目指す担い手を育成する組織であり、実際に飼養管理を行う学生たちが、以上のような様々なことを学ぶことのできた症例と巡り合えたことは、将来の糧になったと考えられる。

謝 辞

本症例は、山口大学共同獣医学部附属動物医療センター外科系診療科の学術研究および学生実習の一環として実施されたものであり、同科の先生方(仲澤宏先生・谷健二先生・西川晋平先生・原口友也先生・板本和仁先生・井芹俊恵先生・伊藤俊樹先生・中市統三先生)のご支援を頂いた。また同大学農学部獣医外科学分野学生の井上渚さんは臨床実習および専修講義の一部として参加された。本牛の管理飼育者である山口県立農業大学の関係各位に深謝する。

引用文献

- 1) 古谷一紀・田口 清：削蹄師と獣医師のフットケアのためのウシの蹄病図鑑，初版：1～29.北海道リハビリティ社，北広島市，2008.
- 2) 中村聡志：牛の蹄深部感染症の予後に関する調査. 北海道獣医師会雑誌, 56: 32～32.2012.
- 3) 中村聡志：牛の感染性蹄感染炎の超音波検査. 日本獣医師会雑誌, 67:903～907. 2014.
- 4) 日本装蹄師会：テキスト・牛の削蹄，初版：8～25, 64～79. 秋葉出版所，東京，1998.
- 5) 岡村真吾・柄 武志・堀川 淳・中村達義・中川和克・鹿島毅之・田浦保穂：強酸水洗浄による大動物の体表膿瘍の治療例. 日本獣医師会雑誌, 56 (10), 649～652. 2003.
- 6) 岡村真吾・田浦保穂・大下克史・柄 武志・齋藤武彦・宇根 智・中市統三：創外固定と強酸水を用いた子牛の開放性骨折の1例. 日本獣医師会雑誌, 58 (5) : 326～328. 2005.
- 7) 更科進也・桑原正幸・小野山文彦・岸 基史・武田休史・兼田達朗・善波佳也：乳牛の後肢球節の突出，いわゆるナックルに対する矯正法. 日本獣医師会雑誌, 50:577～582. 1997.
- 8) 重本志乃・元永博次・田村英則・原口友也・田浦保穂：黒毛和種子牛の大腿骨骨折に対する創外固定術の1例. 山口獣医学雑誌, 38, 27～30. 2011.
- 9) 田浦保穂：子牛の骨折整復手術の基本 簡単に安価な外固定と創外固定を目指して. 獣医麻酔外科学雑誌, 30 (suppl.2) : 88～93. 1999.

附図説明



Fig.1 副木による褥瘡形成。
左後肢の球節部前面に肉芽形成が認められた。16病日。



Fig.2 強酸水洗浄等により創面治癒した褥瘡部。80病日。



Fig.3 再燃したと思われる繋部の膿瘍。146病日。



Fig.4 蹄深部より排膿。194病日。



Fig.5 蹄のX線前後像。外蹄の末節骨融解像 194病日。



Fig.6 膿瘍洗浄時に剥離した骨片様物。216病日。



Fig.7 削蹄時の蹄底。外蹄の蹄底蹄球接合部に
一部欠損はあるが他の蹄組織は回復する。



Fig.8 現在の外見。妊娠6ヵ月3産目で放牧中。
578病日(2014年12月20日)。

症 例

膵炎と診断した犬10例における 腹部超音波検査所見の検討

大黒屋 勉¹⁾*・大黒屋有美¹⁾

[2014年12月3日受付・2015年1月8日受理]

CLINICAL CASE

Ultrasonographic findings in canine pancreatitis: 10 cases

Tsutomu DAIKOKUYA¹⁾* and Yumi DAIKOKUYA¹⁾

Pancreatitis is a common disease in small animal practice. However, establishment of the diagnosis is difficult by only one or two examination techniques; a comprehensive examination is always needed for a definitive diagnosis of pancreatitis. We performed ultrasonographic examinations in 10 dogs suspected to have pancreatitis according to their clinical symptoms, abdominal radiograph findings, and blood test results. All dogs showed highly echogenic intra-abdominal fat around the liver and upper gastrointestinal tract, suggesting peritonitis. Depression of gastrointestinal tract motion, dilation of the duodenum, and small bowel corrugation were detected in seven dogs. The pancreas was successfully detected by ultrasonographic examination in seven dogs; four exhibited a pancreas with mixed echogenicity, and three exhibited a hypoechoic pancreas. The finding of peritonitis and small bowel corrugation might have been secondary to inflammation of the pancreas and fatty tissue. The seven dogs with successful imaging of the pancreas had relatively abundant fatty tissue, while the three dogs with unsuccessful imaging were thin and had less intra-abdominal fatty tissue. These findings suggest that the amount of intra-abdominal fatty tissue might affect the ability to detect the pancreas during ultrasonographic examination.

要 約

膵炎は小動物臨床において遭遇する可能性の高い疾患の一つである。しかし単独の検査で確定診断を得ることは難しく、各種検査による総合的な診断が必要となる。今回、臨床症状、腹部X線検査および血液生化学検査より膵炎を強く疑った犬10症例に対して腹部超音波検査を行った。すべての症例において肝臓および上部消化管周囲の脂肪が高エコー源性を示す、腹膜炎所見が認められた。また7例において十二指腸の拡張または小腸のコルゲート所見を伴う、消化管の運動性の低下が認められた。膵臓陰影を描出できたのは7症例で、このうち4例において混合エコー源性の膵臓陰影が、3例において低エコー源性の膵臓陰影が認められた。腹膜炎所見および十二指腸の拡張や小腸のコルゲート所見は、膵臓および周囲脂肪組織の炎症に伴う二次的な反応と考えられた。膵臓を描出できた7例は、腹腔内脂肪が比較的豊富であったのに対し、膵臓を描出できなかった3症例は細身で、腹腔内脂肪も乏しかった。これにより、腹腔内脂肪の量が超音波検査における膵臓の描出に影響している可能性が示唆された。

キーワード：膵炎、腹部超音波検査、腹膜炎所見

1) みさお動物病院

* 連絡責任者・大黒屋 勉 (みさお動物病院)

〒740-0022 山口県岩国市山手町3-2-12 1F TEL 0827-24-1217 FAX 0827-24-1218

E-mail : misaoah2010@wit.ocn.ne.jp

はじめに

腹部超音波検査において犬の正常な膵臓は、周囲の脂肪組織との間のエコー源性に差がないため、明瞭な構造物として描出することが難しい。しかし解像度の高い検査機器を用いることにより、膵臓または膵臓周囲の解剖学的構造を描出することができれば、膵臓の位置を特定することは比較的容易である^{1,2)}。今回、臨床症状、腹部X線検査および血液生化学検査より、膵炎を疑った犬10症例に腹部超音波検査を行い、得られた所見について検討した。

症 例

〔犬種〕 チワワおよびM・ダックスフンド2頭、フレンチブルドッグ、ゴールデンレトリバー、マルチーズ、M・シュナウザー、ヨークシャーテリアおよび雑種犬各1頭の合計10頭であった。〔年齢〕 2～12歳(平均7.9歳)であった。〔性別〕 避妊済みメス5例、去勢済みオス4例、未去勢オス1例であった。これらの全10症例で腹部X線検査を行い、膵炎以外の疾患の除外診断を行った。またこれらの症例では血液生化学検査において、リパーゼ値または膵特異的リパーゼ値のいずれか、または両方の数値が上昇していた。腹部超音波検査は、治療時に初回検査および継続検査を行った。回復後に再検査が可能であった7症例については数か月後に再検査を行った。

臨床症状

症例の臨床症状を表に示した(表1)。本来、急性膵炎と慢性膵炎とは組織学的に分類されるものであるが、今回、臨床症状の発現時期および程度に応じて、便宜的に急性、亜急性および慢性に分類した。頻回の嘔吐並びに食欲消失から2日以内のものを急性、それ以上の時間経過のあるものを亜急性または慢性とした。これに従うと、急性5例、亜急性4例、慢性1例であった。

材料と方法

検査機器として、ALOKA社の、ProSound SSD-3500、周波数7.5MHのマイクロコンベックスプローブを用いた。検査はすべて毛刈り後、仰臥位にて暗環境で行った。膵臓検出の解剖学的位置決めにおいては、膵左葉の検出には縦断像で胃の尾側、脾静脈および門脈を、また膵右葉の検出には横断像で十二指腸の内側、膵十二指腸静脈をランドマークとした^{3,4)}。

結 果

症例の血液検査値と腹部超音波検査所見を表に示した(表2)。すべての症例で肝臓および上部消化管周囲の脂肪が高エコー源性を示す、腹膜炎の所見(図1)が認められた⁵⁾。このため、周囲臓器は相対的に低エコー源性に観察された。また7例において十二指腸内腔の拡張または小腸のコルゲート所見を伴う、消化管の運動性の低下が認められた(図2)。膵臓実質を描出できたのは7症例で、このうち4例において混合エコー源性の膵臓陰影(図3)が、3例において低エコー源性の膵臓陰影(図4)が認められた。症例4のM・ダックスフンドにおいて、膵右葉に混合エコー源性の塊状病変が認められた。この症例については最初の検査で混合エコー源性の膵臓が描出されていたのみであったが、第10病日に膵右葉に塊状病変を認めた。この塊状病変は第14病日には縮小傾向を示し、4か月後の検査時には、膵臓は低エコー源性を示し、塊状病変は認められなかった。この症例を含め再検査が可能であった7症例(症例1, 2, 4, 5, 6, 10)の結果を表に示した(表3)。治療時に膵臓を描出できた5症例(症例4, 5, 6, 9, 10)のうち3症例(症例4, 6, 10)で低エコー源性の膵臓が描出されたが2症例(症例5, 9)では描出されなかつ

た。治療時には膵臓を描出できなかった2症例(症例1, 2)のうち症例2において、やや低エコー源性の膵臓が描出されたが、症例1では再検査時にも膵臓を描出することはできなかった。

図1 前腹部の腹膜炎所見



肝臓の尾側と胃体部を縦断で描出している。
脂肪組織が高エコー源性を示している。

図2 小腸のコルゲート所見



小腸壁が波上の陰影を示している。

図3 混合エコー源性の膵臓



胃体部の尾背側を縦断で描出している。

図4 低エコー源性の膵臓



胃体部の尾側、脾静脈の尾腹側を縦断で描出している。

表1 症例の臨床症状

症例番号	犬種・年齢・性別	臨床症状			
		元気・食欲	嘔吐	前腹部圧痛	その他
1	チワワ 2才 避妊メス	消失	急性、頻回	弱い	
2	チワワ 6才 オス	消失	急性、頻回	あり	
3	F・ブルドッグ 6才 去勢オス	消失	急性、頻回	強い	
4	M・ダックスフンド 8才 避妊メス	消失	急性、頻回	あり	
5	雑種犬 12才 去勢オス	消失	急性、頻回	あり	
7	M・ダックスフンド 6才 避妊メス	消失	慢性、頻回	あり	下痢
6	G・レトリバー 7才 去勢オス	消失	慢性、頻回	あり	下痢、体重減少
8	M・シュナウザー 11才 避妊メス	低下	慢性、頻回	強い	
9	ヨークシャーテリア 11才 去勢オス	低下	慢性、頻回	弱い	下痢、体重減少
10	マルチーズ 10才 避妊メス	食欲あり	慢性、散発的	なし	体重減少、多飲多尿

急性
亜急性
慢性

表2 血液検査値と腹部超音波検査所見

症例番号	犬種・年齢	血液検査値		超音波所見		
		LIPA	spec-CPL	腸管の所見	膵臓の陰影	腹膜炎所見
		200-1800 U/L	≤200 μg/L			
1	チワワ 2才	5555		十二指腸の拡張	×	○
2	チワワ 6才	2095	415	×	×	○
3	F・ブルドッグ 6才	273	391	十二指腸の運動低下	低エコー源性	○
4	M・ダックスフンド 8才	193 *		十二指腸の拡張 コルゲート	混合エコー源性	○
5	雑種犬 12才	4970	>1000	×	低エコー源性	○
6	M・ダックスフンド 6才	3743	>1000	十二指腸の拡張 コルゲート	混合エコー源性	○
7	G・レトリバー 7才	4691		小腸の機能的イレウス	×	○
8	M・シュナウザー 11才	368	680	十二指腸の運動低下	低エコー源性	○
9	ヨークシャーテリア 11才	5861		十二指腸の拡張 コルゲート	混合エコー源性	○
10	マルチーズ 10才	2316	293	×	混合エコー源性	○

LIPA: 血清リパーゼ spec-CPL: 犬種特異的リパーゼ
 * 13-160 U/L(参考基準値) 注: 検査機関が異なるため、参考基準値が異なる
 × 検出されず

表3 治療時および再検査時の超音波所見

症例番号	犬種・年齢	膵臓の超音波所見		
		治療時	再検査時	再検査日(ヶ月後)
1	チワワ 2才	×	×	15
2	チワワ 6才	×	やや低エコー源性	22
3	F・ブルドッグ 6才	低エコー源性の右葉	—	転居
4	M・ダックスフンド 8才	混合エコー源性	膵右葉やや低エコー源性	9
5	雑種犬 12才	低エコー源性	×	10
6	M・ダックスフンド 6才	混合エコー源性結節	低エコー源性	4
7	G・レトリバー 7才	×	—	死亡
8	M・シュナウザー 11才	低エコー源性	—	死亡
9	ヨークシャーテリア 11才	混合エコー源性	×	12
10	マルチーズ 10才	混合エコー源性	低エコー源性	10

× 検出されず — 検査せず

考 察

腹部超音波検査には無麻酔で侵襲を加えることなく腹腔内臓器の断層像と運動性を同時に確認できるという利点がある。前述の通り正常な膵臓を描出することは難しいが、明瞭な膵臓陰影が描出された場合、膵臓の異常を特異的に検出している可能性は高いと考えられる。

しかし、腹部超音波検査による画像検査単独で膵炎を診断することはできない。血液生化学検査におけるリパーゼ値および膵特異的リパーゼ値の測定は、膵炎の診断で一般に用いられる検査の一つであるが、リパーゼ値の上昇の程度と、臨床上的膵炎の重症度とは相関しないとされている⁶⁾。現在、膵炎の診断において膵特異的リパーゼ値は非常に感度の高い生化学検査とされている⁷⁾。しかし数値の上昇の程度と膵炎の重症度や予後が相関するという報告は認められない。今回の結果からリパーゼ値および膵特異的リパーゼ値の上昇の程度と、腹部超音波検査における膵臓陰影との間に関連性は見いだせなかった。

膵炎の症例における腹部超音波検査の感度は68%と報告されている⁷⁾。今回、膵炎を強く疑った10症例中7症例で膵臓陰影が描出された。これに対し、膵臓の陰影を描出できなかった3例も含めた10例すべてにおいて、腹腔内脂肪の高エコー源性を伴う腹膜炎所見が認められた。また、十二指腸内腔の拡張や小腸のコルゲート所見も7症例で認められた。これらの所見は、膵臓および周囲脂肪組織の炎症に伴う二次的な反応と考えられ、膵炎を疑う重要な所見と考えられた。膵臓の検出率は、亜急性から慢性症状の症例の方が高い結果となった。超音波検査における膵炎の所見は、重症度と慢性度により変化する⁵⁾。治療時および再検査時の所見より、膵臓周囲の脂肪組織の陰影度が上昇し、これにより膵臓が低エコー源性に描出され、時間経過とともに内部で変化が生じ、混合エコー源性となるのではないかと考えられた。さらにこの後、治癒の程度を反映し、再び低エコー源性に描出されたり、描出されなくなったりするのではないかと考えられた。症例4で認められた混合エコー源性の結節病変は、膵臓における急性炎症に伴って生じた出血や浮腫などの変化が時間の経過とともに消退したものと推察された。

膵臓を描出できた7症例は、ボディ・コンディショニング・スコア(以下、BCSと略す)3～5と腹腔内脂肪が比較的豊富であったのに対し、膵臓を描出できなかった3症例はBCS2～3と細身で、腹腔内脂肪も乏しかった。これにより、腹腔内脂肪の量が膵臓の描出に影響している可能性が示唆された。今回の報告は症例数が10例と限られたものであり、また炎症反応蛋白値やトリグリセリド値の測定など、膵炎の診断において重要と考えられる検査項目について検討できていない。今後も症例数および膵炎の診断に重要な検査項目を増やし、さらなる検討を行う必要があるものと考えられた。

引用文献

- 1) Nyland, T. G., Mulvany, M. H., Strombeck, D. R. : Ultrasonic feature of experimentally induced, acute pancreatitis in the dog. *Vet Radiol* 24 : 260～266. 1983
- 2) Murtaugh, R. J., Herring, D. S., Jacobs, R. M., DeHoff, W. D. : Pancreatic ultrasonography in dogs with experimentally induced acute pancreatitis. *J Am Anim Hosp Assoc* 26 : 27～32. 1985
- 3) Saunders, H. M. : Ultrasonography of the pancreas. *Probl Vet Med* 3 : 583～603. 1991
- 4) Saunders, H. M., Pugh, C. R., Rhodes, W. H. : Expanding application of abdominal ultrasonography. *J Am Anim Hosp Assoc* 28 : 369～374. 1992
- 5) Nyland, T. G., Mattoon, J. S. : *Small Animal Diagnostic Ultrasound* 2nd ed. W. B. Saunders Comp. : 148～155. U.S.A. 2002
- 6) Ruau, C. G., Atwell, R. B. : A severity score for spontaneous canine acute pancreatitis. *Aust Vet J* 76 (12) : 804～808. 1998
- 7) Steiner, J. M. : Diagnosis of pancreatitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 33 (5) : 1181～1195. 2003

症 例

ドキシサイクリン投与後に
肝障害が認められた犬の3例

宮本 忠¹⁾*・久保正仁¹⁾・嶋田恵理子¹⁾・木村 唯¹⁾・村瀬ひろみ¹⁾

[2014年12月11日受付・2015年1月8日受理]

CLINICAL CASE

Hepatopathy Following Doxycycline Administration in Three Dogs

Tadashi MIYAMOTO¹⁾*, Masahito KUBO¹⁾, Eriko SHIMADA¹⁾, Yui KIMURA¹⁾ and Hiromi MURASE¹⁾

Miyamoto Animal Hospital, 2265-8 Kurokawa, Yamaguchi 753-0851, Japan

**Correspondence to: Tadashi MIYAMOTO (Miyamoto Animal Hospital)*

2265-8 Kurokawa, Yamaguchi 753-0851, Japan

TEL/FAX: +81-83-932-4622 E-mail: miya629@c-able.ne.jp

Anorexia and depression developed after systemic administration of doxycycline in 3 of 251 dogs (1.2%). Blood examination of the affected dogs showed increased levels of liver enzymes. Discontinuation of doxycycline and administration of ursodeoxycholic acid led to an improvement in the liver enzyme levels. Because no other cause of hepatopathy was detected, these dogs were considered to have hepatopathy secondary to doxycycline administration.

Key words : dog, doxycycline, hepatopathy

要 約

ドキシサイクリンを投与した犬の251頭中3頭(1.2%)において元気・食欲の低下が認められ、血液検査にて肝酵素値の上昇が認められた。ドキシサイクリンの休薬とウルソデオキシコール酸の投薬を中心とした治療によって肝酵素値の上昇は改善した。他に肝障害を引き起こす要因が認められなかったことから、これらの症例はドキシサイクリン投与に続発した肝障害であると考えられた。

キーワード：犬，ドキシサイクリン，肝障害

1) 山口県開業（みやもと動物病院：〒753-0851 山口市黒川2265-8）

* 連絡責任者・宮本 忠（みやもと動物病院）

〒753-0851 山口市黒川2265-8 TEL・FAX 083-932-4622

E-mail : miya629@c-able.ne.jp

ドキシサイクリン (DOXY) はテトラサイクリン系抗菌薬の一種であり、細菌のリボソームに結合して蛋白質合成を阻害することにより静菌的に作用する¹⁾。DOXYは広い抗菌スペクトルを有し、グラム陽性菌、グラム陰性菌、クラミジア、マイコプラズマ、リケッチア等を含む多くの細菌に対して有効なため、これら感染症の治療に使用されている¹⁾。

近年、犬や猫において、メチシリン耐性 (MR) *Staphylococcus intermedius* group (SIG) 感染症が世界的に急増している。MRSIGは多くの抗菌薬に耐性であるが、DOXYには感受性を示すことから^{6,7)}、MRSIG感染症の増加に伴いDOXYの使用頻度が増えてきている⁶⁾。

DOXYの副作用に関する報告は非常に少ないが、Schulzら⁵⁾はDOXYを投与された犬において嘔吐・下痢等の消化器症状や肝酵素値の上昇が認められたことを報告している。人においてはDOXY投与後の肝障害が報告されているが、犬ではDOXY投与後の肝障害について詳細に調べた報告はない。今回、犬の3例において、DOXY投与後に肝障害が認められたので、それらの臨床経過の概要を報告する。

症 例

2002年5月から2014年11月の間に当院に来院した犬の251頭にDOXYを投与した。このうち21頭においてはDOXY投与後に血液検査を行った。5頭(2%)において、臨床症状がみられない軽度の肝酵素値の上昇が認められた。さらに3頭(1.2%)において、元気・食欲の低下などの臨床症状を伴った肝酵素値の上昇が認められた。以下にこの3症例の概要を記載する。

症例1：ミニチュアダックスフント、避妊雌、8歳6ヶ月齢、体重6.2kg。頻尿を主訴に来院し、X線検査にて膀胱結石が認められた。尿中からMRコアグラゼ陰性ブドウ球菌が分離されたため、DOXY(8mg/kg, PO, BID)の投与を開始した。DOXY投与3週間後、元気・食欲の低下と震えが認められ、血液検査にて、ALT(309U/L)とALP(1142U/L)の上昇が認められた(表1)。腹部のX線検査と超音波検査にて肝臓に異常は認められなかった。DOXYを休薬し、ウルソデオキシコール酸(UDCA; 16mg/kg, PO, SID)の投与を開始した。DOXY休薬27日後の血液検査では肝酵素値はほぼ正常であったため、UDCAの投薬を休止した。その後3年間、定期的に血液検査を実施しているが、肝酵素値の異常は認められていない。

症例2：シーズー、去勢雄、10歳齢、体重5.8kg。血尿を主訴に来院し、X線検査と超音波検査にて多数の膀胱結石が認められたため、開腹による膀胱結石(シュウ酸カルシウム)摘出術を行なった。術前の血液検査においてALTの軽度の上昇(107U/L)が認められていた(表2)。術後、尿中からMRSIGが分離されたため、DOXY(9mg/kg, PO, BID)の投与を開始した。DOXY投与1週間後、元気・食欲の低下が認められ、血液検査にて、ALT(3059U/L)、AST(204U/L)、ALP(732U/L)の上昇が認められた。腹部のX線検査と超音波検査にて肝臓に異常は認められなかった。DOXYを休薬し、UDCA(17mg/kg, PO, SID)の投与を開始した。肝酵素値はDOXY休薬43日後に正常範囲内に低下した。その後3年間、定期的に血液検査を実施しているが、肝酵素値の異常は認められていない。

症例3：シーズー、避妊雌、5歳10ヶ月齢、体重6.4kg。膿皮症のため、約半年前からセフジニル(8mg/kg, PO, BID)の投薬を間欠的に行っていた。セフジニルの投薬にもかかわらず膿皮症が悪化したため、MRSIGの関与を疑い、抗菌薬をセフジニルからDOXY(8mg/kg, PO, BID)に変更した。DOXY投与11日後、元気・食欲低下、多飲・多尿および嘔吐が認められ、血液検査にて、ALT(5651U/L)、AST(460U/L)、ALP(21790U/L)およびTBil(2.3mg/dL)の顕著な上昇が認められた(表3)。腹部のX線検査と超音波検査にて肝臓に異常は認められなかった。DOXYを休薬し、グルタチオン(200mg/head, SC, SID, 4日間)、UDCA(15mg/kg, PO, SID)およびグリチルリチン酸(4mg/kg, PO, SID)の投与を行なった。肝酵素値はDOXY休薬14日後にALPを除いて正常範囲内となった。DOXY休薬21日後からUDCAの投薬のみに変更して、現在治療継続中である。

表1 症例1の血液検査結果

検査項目	DOXY投与前	DOXY投与3週間後	DOXY休薬27日後	DOXY休薬4ヶ月後	犬参考値
RBC ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	8.47	8.13	NT	9.14	5.5~8.5
PCV (%)	51.8	48.7	NT	53.2	37~55
Hb (g/dL)	18.2	17.3	NT	18.7	12~18
WBC (/ μL)	9600	12200	NT	10600	6000~17000
BUN (mg/dL)	20.6	9.1	NT	10.6	9.2~29.2
Cre (mg/dL)	0.6	NT ¹⁾	NT	0.5	0.4~1.4
ALT (U/L)	29	309	33	22	17~78
AST (U/L)	29	25	21	26	17~44
ALP (U/L)	66	1142	363	179	69~333
TBil (mg/dL)	0.4	NT	NT	0.3	0.1~0.5
Glu (mg/dL)	82	NT	NT	74	75~128

1) NT: 検査せず

表2 症例2の血液検査結果

検査項目	手術前	DOXY投与1週間後	DOXY休薬4日後	DOXY休薬15日後	DOXY休薬29日後	DOXY休薬43日後	犬参考値
RBC ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	7.84	7.34	NT	NT	NT	NT	5.5~8.5
PCV (%)	51.3	47.6	NT	NT	NT	NT	37~55
Hb (g/dL)	18.2	16.5	NT	NT	NT	NT	12~18
WBC (/ μL)	7700	8500	NT	NT	NT	NT	6000~17000
BUN (mg/dL)	10.7	NT ¹⁾	NT	NT	NT	NT	9.2~29.2
Cre (mg/dL)	0.5	NT	NT	NT	NT	NT	0.4~1.4
ALT (U/L)	107	3059	2451	263	59	38	17~78
AST (U/L)	19	204	141	19	NT	NT	17~44
ALP (U/L)	298	732	1353	612	385	291	69~333
TBil (mg/dL)	0.2	0.5	0.6	0.4	NT	NT	0.1~0.5
Glu (mg/dL)	96	NT	NT	NT	NT	NT	75~128

1) NT: 検査せず

表3 症例3の血液検査結果

検査項目	DOXY投与11日後	DOXY休薬4日後	DOXY休薬14日後	DOXY休薬21日後	犬参考値
RBC ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	8.12	7.75	7.89	7.89	5.5~8.5
PCV (%)	50.3	47.9	49.3	50.1	37~55
Hb (g/dL)	17.7	16.9	17.0	17.1	12~18
WBC (/ μL)	12500	11300	12400	12300	6000~17000
BUN (mg/dL)	5.2	6.0	NT	NT	9.2~29.2
Cre (mg/dL)	0.2	NT ¹⁾	NT	NT	0.4~1.4
ALT (U/L)	5651	1761	70	27	17~78
AST (U/L)	460	51	11	12	17~44
ALP (U/L)	21790	13775	4198	2379	69~333
TBil (mg/dL)	2.3	0.3	0.3	NT	0.1~0.5
Glu (mg/dL)	104	NT	NT	NT	75~128

1) NT: 検査せず

考 察

症例1はDOXY投与3週間後に元気・食欲の低下、震えおよび肝酵素値の上昇(ALT 309U/L, ALP 1142U/L)が認められた。症例2はDOXY投与1週間後に元気・食欲の低下と肝酵素値の重度の上昇(ALT 3059U/L, AST 204U/L, ALP 732U/L)が認められた。症例3はDOXY投与11日後に元気・食欲の低下、多飲・多尿、嘔吐、肝酵素値の顕著な上昇(ALT 5651U/L, AST 460U/L, ALP 21790U/L)および黄疸(TBil 2.3mg/dL)が認められた。いずれの症例においてもDOXYの投与以外に肝障害を引き起こす要因がなく、これらの肝障害はDOXYの投与と関連して生じたことが示唆された。症例2ではDOXY投与前の血液検査においてALTの軽度の上昇が認められていたことから、もともと軽度の肝障害が存在し、DOXY投与によって悪化した可能性が推察された。一方、症例1と症例3ではDOXY投与前には肝障害の徴候は認められていなかった。したがって、肝障害を有する犬へのDOXY投与時には肝障害の悪化に注意しなければならないのはもちろんであるが、肝障害の徴候が認められない犬においてもDOXY投与によって潜在的な肝障害が悪化したり新たに肝障害が生じたりする可能性があるため、DOXY投与時は肝障害に注意する必要があると考えられた。

Schulzら⁵⁾はDOXYを投与された犬の39.4%においてDOXYを投与する前と比べてALTの上昇が認められたと報告しているが、臨床症状がみられたかどうかについては述べられてない。当院において、DOXY投与後に元気・食欲低下などの臨床症状と肝酵素値の上昇が認められた症例は251頭中3頭(1.2%)であった。一方、臨床症状がみられない軽度の肝酵素値の上昇が5頭(2%)で認められたこと、およびDOXY投与後に血液検査を行なった症例が限られていた(251頭中21頭)ことから、臨床症状を示さない程度の肝酵素値の上昇を起こしていた症例はもっと存在していたかもしれない。今後は、DOXY投与時には積極的に血液検査を行い、DOXY投与後の肝酵素値の上昇に関してさらに検討していきたいと考えている。

薬物性肝障害には薬物自体あるいはその代謝物の直接的な肝毒性によって用量依存性に起こる予測可能なものとアレルギーあるいは特異体質によって起こる予測不可能なものが存在する²⁾。テトラサイクリン系抗菌薬による肝障害は基本的に前者であり、ミトコンドリアにおける脂肪酸の β 酸化が抑制されることによって用量依存性に肝細胞の小滴性脂肪変性が起こることが知られている⁴⁾。また、一般的に薬物性肝障害の危険因子としては薬物の化学的特性、併用薬物、年齢、性別、基礎疾患の有無、薬物の代謝や輸送に関わる遺伝子の多型等が挙げられる²⁾。Schulzらの調査ではDOXYを投与された犬におけるALTの上昇と年齢、ALPの上昇と投与量との間にそれぞれ相関が認められており⁵⁾、高齢であることおよび高用量を投与されることがDOXYによる肝障害の危険因子として示唆されている。本研究では危険因子についての詳細な検討はできなかったが、何らかの要因によって副作用が発現したと考えられた。

薬物性肝障害の治療は原因薬物の速やかな同定と投与中止が基本であり、その他には一般的な急性肝障害の治療に準じて安静、低脂肪食等の消化の良い食餌を中心とした食餌療法、グリチルリチン製剤やUDCA等による薬物療法が行なわれる³⁾。今回の3症例においてもDOXYの休薬とUDCAの投薬を中心とした治療を行なった結果、臨床症状と肝酵素値の改善が認められた。このことから、犬におけるDOXYによる肝障害は可逆的であり、早期に適切な治療を行なうことで回復すると考えられた。

犬におけるMRSIG感染症の増加に伴い、今後、DOXYの投与が必要とされる症例がさらに増える可能性もあり、DOXY投与時は血液検査で肝酵素値をモニターするなど肝障害に十分気を付ける必要があると考える。

引用文献

- 1) Chopra, I., Roberts, M.: Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 65: 232~260. 2001
- 2) Kaplowitz, N.: Drug-induced liver injury. *Clin. Infect. Dis.*, 38 (Suppl 2): S44~S48. 2004
- 3) 松崎靖司・西川清広: 薬物性肝障害の治療: 治療の実際とEBMに基づくUDCAの効果. *日本消化器病学会雑誌*, 100: 659~666. 2003
- 4) Murray, K. F., Hadzic, N., Wirth, S., Bassett, M., Kelly, D.: Drug-related hepatotoxicity and acute liver failure. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 47: 395~405. 2008

- 5) Schulz, B. S., Hupfauer, S., Ammer, H., Sauter-Louis, C., Hartmann, K. : Suspected side effects of doxycycline use in dogs - a retrospective study of 386 cases. *Vet. Rec.*, 169 : 229. 2011
- 6) 嶋田恵理子・木村 唯・宮本 忠・鳩谷晋吾 : 犬猫におけるメチシリン感受性とメチシリン耐性ブドウ球菌感染症の治療成績. *日獣会誌*, 67 : 426~431. 2014
- 7) 嶋田恵理子・宮本 忠・鳩谷晋吾 : 犬猫における臨床材料からのグラム陽性球菌の検出状況と薬剤感受性. *日獣会誌*, 65 : 131~137. 2012

山口獣医学雑誌 投稿規程

1. 山口獣医学雑誌（以下、雑誌という）に関する原稿の取り扱い、この規程による。
2. 原稿は2部（正本1部、コピー1部）を学会事務局あて送付する。
3. 原稿は、編集委員会において審査し、原稿の採否及び掲載の順位は、編集委員会が決定する。
但し、編集委員会は、内容に応じて専門家に原稿の審査を依頼することができる。また、審査の過程で著者への修正を求め、再審査を行うことがある。
4. 審査の結果、採用と認められた原稿は、雑誌の印刷発刊後においても、原則として著者へ返却しない。
5. 審査の結果、不採用と認められた原稿は、原則として、受付3か月以内に返却する。但し、この場合、不採用の理由を明らかにする義務を負わない。
6. 原稿は、原則として、刷り上がり6ページ（1ページ約2,400字）以内とし、A4版の用紙を用い、1ページ24字×25行とする。
なお、制限紙数には、論文表題、著者名、所属機関名、図表、文献、写真など一切を含む。抄録は和文・英文のいずれにおいても、制限紙数に含まれる。制限紙数を超過した分および、カラー写真については、著者実費負担とすることがある。但し、編集委員会の依頼による総説論文の原稿は、この限りではない。
7. 和文原稿は、現代かなづかい、平仮名、横書き、楷書で記述し、英文抄録は刷り上がり1ページ以内とする。英文原稿は、A4版の用紙にダブルスペースで印字するとともに、別に簡潔に要約した和文抄録（刷り上がり1ページ以内）を添付する。
なお、要約の最下段には、原著で5語以内、短報では3語以内のキーワードを記載する。
8. 図表並びに写真は、まとめて原稿の最後につけ、論文中に、それらを置く位置を明確に指定する。写真は原則として「手札判」以上の大きさとし、番号をつける場合は直接写真に記入せず台紙に位置と番号を記入する。必要に応じて、天地左右を指定する。
9. 表の天とじ掲載を必要とする場合はその旨原稿に明記する。
10. カラー写真をトリミングする場合はコピー（白黒で可）について記入指定する。
11. 凸版の原図は、黒インク等でA4版の青色方眼紙または白紙に明記する。原図および写真の送付にあたっては、折・汚損に留意し、台紙に仮付する。
12. 引用文献は、本誌、本文に引用したものに限り、著者名、論文表題、掲載誌、巻（号）、始頁～終頁、西暦年を明記し、原則としてアルファベット順に配列し、番号をつけ、下記の様式で記載する。特に句読点に注意し、イタリック字体は赤線のアンダーラインで指定する。

例 雑誌

和文： 5) 松本正弘・中村一夫：人および動物血液中の日本脳炎ウイルス中和抗体の分布と推移について。熱帯医学, 15(6) : 272~285. 1975.

英文： 18) Lawrence J. E. and Clark, D. H. : The Lysis of Leptospire by Antiserum. Amer. J. Trop. Med. Hyg., 24(2) : 250~260. 1975.

単行本

和文： 7) 山村雄一・石坂公成：免疫化学概論，2版：15~18。朝倉書店，東京。1973.

英文： 15) Smith, H. A., Jones, T. C. and Hunt, R. D. : Veterinary Pathology. 4th ed. Lea & Febiger Pub., Philadelphia. U.S.A. 1972.

13. 外国人名、地名などは、原語のまま記述し、数字は算用数字、度量衡はメートル法による。
14. 印刷の校正は編集委員が行う。但し、初校は著者も行うものとし、この場合、原則として、内容の訂正は認めない。
15. 別刷は、100部まで無償で贈呈する。それ以上の部数については、著者実費負担とする。必要部数については、初校（著者校正）のとき、原稿の右上端に朱書すること。
16. 掲載論文の著作権及び電子的形態による利用も含めた包括的な著作権は、公益社団法人山口県獣医師会に帰属する。
17. この規程の改廃は、編集委員会の議を経て、理事会で決定する。

附 則

1. この規程は、平成24年12月13日から施行する。（3項、16項、17項改正）

山口獣医学雑誌編集内規

第1条 雑誌は、原則として毎年12月に定期刊行する。

第2条 編集は家畜衛生、小動物医療、獣医公衆衛生及び関連領域の総説、原著、短報、資料等で会員等の寄稿原稿及び学会の依頼原稿について行う。

但し、会員外の者が筆頭著者の場合は、投稿料20,000円を徴収する。

第3条 学会長は、学会運営委員の中から編集委員若干名を委嘱し、委員会を設置する。

第4条 学会長は、学会事務局に発刊、配付、寄贈、交換、広告取得等の事務を担当させる。

第5条 委員の任期は2年とする。ただし、再任を妨げない。

第6条 編集委員会

- (1) 委員会は、学会長が必要に応じて招集する。
- (2) 委員長並びに副委員長は、委員の互選による。
- (3) 委員会は、寄稿原稿の採否について審査する。
- (4) 委員会は、発行部数を決定する。

第7条 内規に定めない事項は、編集委員会において決定する。

第8条 内規の改廃については編集委員会の議を経て、理事会で決定する。

附 則

1. この内規は、昭和54年（1979年）10月13日から実施する。
2. 平成22年11月18日一部改正（第1条、2条、8条）
3. 平成24年12月13日一部改正（第2条、3条、6条、8条）

山口県獣医師会関係事業および刊行物

事業概要

獣医学術の振興・普及・獣医療技術の向上，獣医事の適正化，動物愛護精神の高揚を基調として，畜産の振興，公衆衛生の向上並びに動物保健衛生の向上に関する事業を行い，人と動物による健全かつ豊かな生活と公共福祉の増進に寄与する。

学会・講習会・研修会

山口県獣医学会

1962年第1回開催，毎年1回開催，2014年現在，第52回学会を終了。

講習会・研修会

産業動物，小動物，獣医公衆衛生並びに同関係の講習・研修会を県獣医師会主催で開催するほか，中国地区獣医師会連合会，公益社団法人日本獣医師会，農林水産省，厚生労働省等との共催，後援により年5～6回実施。

刊行物

[定期刊行物]

・山口県獣医師会会報

1961年6月創刊，毎月1回発行，現在（2014年12月）第643号を発刊。機関事業・方針，提言・要望，学会・学術情報・広報・行事開催，一般公開情報，関連統計等を登載，県内会員，関連機関および全国都道府県獣医師会等へ配付。

・山口獣医学雑誌

1974年1月創刊，毎年1回発行，現在（2014年12月）第41号を発刊。和文，英文の総説，原著，症例報告，短報等，論文を登載。山口県獣医学会の機関誌として内外の学術誌と交換。

・山口県獣医学会抄録

毎年8月発刊

・研修・講習会テキスト

[不定期刊行物]

・技術マニュアル

・事業実施マニュアル

・創立記念号

30年の歩み，50年の歩み等

山口獣医学雑誌

第41号

2014年12月発行

編集委員長	度会雅久	編集委員	音井威重
副編集委員長	白永伸行		富田正章
			藤田 亨
			中市統三

発行責任者 公益社団法人 山口県獣医師会
会長理事 山野 洋一
〒754-0002
山口県山口市小郡下郷1080番地3
TEL (083) 972-1174
FAX (083) 972-1554
E-mail yama-vet@abeam.ocn.ne.jp
http://www.yamaguchi-vet.or.jp

印刷所 株式会社マルニ
山口県山口市道祖町 7-13

THE YAMAGUCHI JOURNAL OF VETERINARY MEDICINE

No. 41

DECEMBER

2014

CONTENTS

REVIEW

Rabies and Rabies Prevention in Japan

Noriko HAMAMOTO, and Satoshi INOUE 1 ~12

ORIGINAL ARTICLE

Phylogenic analysis (clade analysis) of causative strains in the first outbreak of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 in Yamaguchi Prefecture and the actual state of infection by clade 8 of the highly virulent O157:H7 clade in Yamaguchi Prefecture

Kiyoshi TOMINAGA, Junko YABATA, Mitsuhiro KAMEYAMA, and Sunao IYODA13~18

CLINICAL CASE

Long-term survival of a dairy cow with osteolysis of the distal phalanx

Natsumi MIZUMA, and Yasuho TAURA19~23

Ultrasonographic findings in canine pancreatitis: 10 cases

Tsutomu DAIKOKUYA, and Yumi DAIKOKUYA25~29

Hepatopathy Following Doxycycline Administration in Three Dogs

Tadashi MIYAMOTO, Masahito KUBO, Eriko SHIMADA

Yui KIMURA, and Hiromi MURASE31~35