

話題の感染症 (動物の感染症)

猫伝染性腹膜炎：ネコ科動物の致死性コロナウイルス感染症

Feline infectious peritonitis: fatal coronavirus infection in Felidae

たかのともみ
高野 友美
Tomomi TAKANO

はじめに

猫伝染性腹膜炎 (Feline infectious peritonitis : FIP) は、ネココロナウイルス (FCoV) を原因とするネコ科動物の致死性疾患である。1963 年に米国の動物病院で本病が発見されて以来、その研究が精力的に行われてきた。しかし、FIP の研究が進むにつれて、本病の診断法、予防法および治療法の開発は一筋縄では行かないことが明らかとなった。すなわち、FIP を発症した猫は複雑な病態を呈すること (治療法の開発が困難)、病原体である FCoV は遺伝子レベルで判別困難な 2 つの生物型が存在すること (診断法の開発が困難)、FCoV は抗体依存性感染増強を起こすこと (予防法の開発が困難)、がそれぞれ判明した。また、FIP はネコ科動物に限られた疾患であり、そのため本病を主たる研究対象とする人は少ない状況であった。このような背景から、獣医師の多くは、FIP の診断薬・ワクチン・治療薬の実用化は至難の業と考えていた。ところが、ヒトの致死性コロナウイルス感染症である SARS と MERS が相次いで発生すると、コロナウイルスの研究が盛んになり、その結果として FIP の研究も大きく展開した。本稿では、FIP の基礎的な情報とともに、FIP の診断および治療についての概況を述べる。

I. 猫伝染性腹膜炎 (FIP) の症状と病態

本病は発熱や元気消失などの一般的な臨床症状に続き、腹部膨満、呼吸困難、神経症状、眼の病変などの特徴的な症状を示す。腹部膨満や呼吸困難は、

腹腔や胸腔への滲出液の貯留に起因する。また、全身の臓器や組織において大小不同の化膿性肉芽腫が形成される (図 1) ^{1,2)}。滲出液の貯留や化膿性肉芽腫の形成はいずれも血管炎に起因する。FIP における血管炎は、免疫複合体や FCoV 感染単球の血管内腔への沈着によって発生する ^{3,4)}。血管炎が生じた部位では、血漿成分の漏出や炎症細胞の浸潤が生じる。前者は滲出液の貯留、後者は化膿性肉芽腫の形成に関与する。FIP の症状が進行すると、リンパ球の減少 (lymphopenia)、好中球の増加 (neutrophilia) とその左方移動、貧血が認められる ⁵⁾。リンパ球減少症は FCoV 感染初期の一過性減少と発症極期の慢性的減少の 2 つのステージがある ⁶⁾。感染初期の一過性減少の原因は炎症部位や二次リンパ組織への一時的動員の影響と考えられる。一方、発症極期の慢性的減少は、FCoV 感染マクロファージによるアポトーシスの誘導に起因することが示唆されており ^{7,8)}、リンパ球の著しい減少によって免疫不全の状態に陥ることもある。好中球の増加はその生存率の延長に伴うものである ⁹⁾。好中球の左方移動は、強い炎症による骨髓から血液への好中球の過剰な動員が関係する ^{10,11)}。増加した好中球は、化膿性肉芽腫の形成に関与すると思われるが、詳細は不明である。貧血は軽度から中等度の正球性正色素性貧血であり、免疫介在性溶血性貧血が認められることもある ⁴⁾。FIP の症状が進行した猫の多くは衰弱死する。FIP ではさまざまな神経症状 (痙攣、異常行動、眼振、斜頸、姿勢反射障害など) や眼疾患 (ブドウ膜炎、脈絡網膜炎、前房出血、瞳孔不同など) が認められる ¹²⁾。神経症状を呈した猫は治療に反応しにくくなり、予後不良の経過をたどりやすい ¹³⁾。

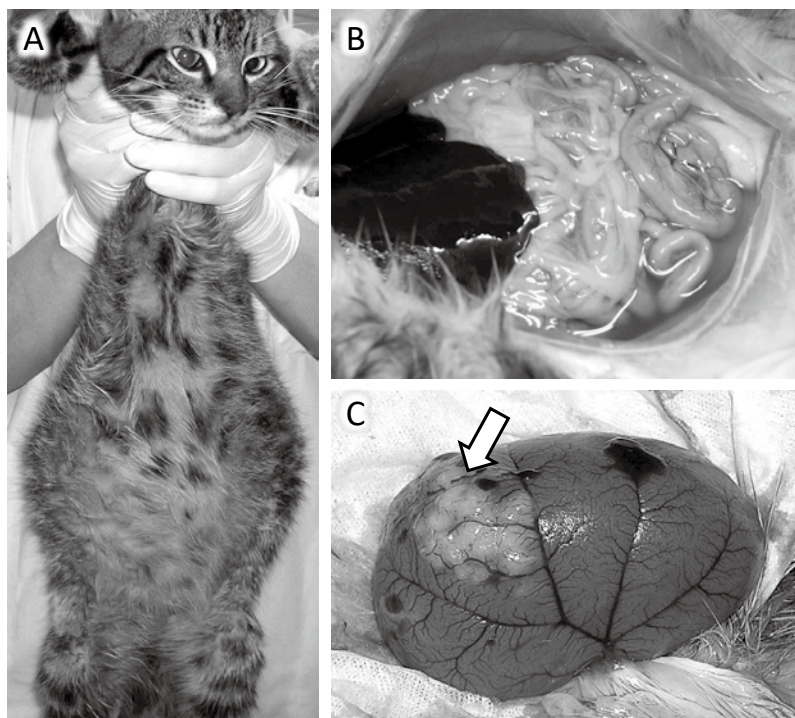


図1 FIPの症状

- A. 腹水貯留による腹囲膨満を呈した猫。
 B. 腹囲膨満を呈した猫を開腹した像。褐色透明の滲出液の貯留が認められる。
 C. 腎臓における化膿性肉芽腫（矢印）。

図1Bについて 文献2)より転載

(図1は巻末にカラーで掲載しています)

また、稀ではあるが皮膚疾患や胸水の貯留に関連しない呼吸器疾患を呈することもある^{14, 15)}。

II. FIPの病原体：ネココロナウイルス(FCoV)

分類上、FCoVはコロナウイルス科、オルトコロナウイルス亜科、アルファコロナウイルス属、テガコウイルス亜属に所属する。本ウイルスは、豚の伝染性胃腸炎ウイルス(TGEV)およびイヌコロナウイルス(CCoV)とともに1つのウイルス種(Alphacoronavirus suis)として包括されている。これらのウイルスは、共通の祖先ウイルスから生じたと考えられている¹⁶⁾。FCoVとCCoVには、中和抗体によって区別される2つの血清型(I型とII型)が存在する^{17, 18)}。TGEVは血清型が単一であるが、その抗原性はFCoVとCCoVのII型に相当する¹⁷⁾。なお、2つの血清型が存在するコロナウイルスは、FCoVとCCoVのみである。II型FCoVは、猫もしくは犬の体内でI型FCoVとII型CCoVの遺伝子組換えにより偶発的に生じたウイルスである(図2)¹⁹⁾。I型FCoVとII型FCoVのうち、猫で流行しているのはI型FCoV

であり、実際の検査においてII型FCoVが検出されることは極めて稀である^{20~22)}。しかし、II型FCoVはI型FCoVより猫に対する感染性・病原性がともに高い傾向にあるので、たとえ発生が稀とはいえ本ウイルスを無視することはできない²³⁾。2023年には、地中海の島国であるキプロスにおいて、II型FCoVの流行による猫の大量死が報告されている^{24, 25)}。

FCoVは、宿主に対する病原性の違いから2つの表現型(生物型)にも区分される²⁶⁾。すなわち、FIPを引き起こすFIPウイルス(FIPV)と、軽度の胃腸炎症状を示すネコ腸コロナウイルス(FECV)である。一般的に、生物型の区分はI型FCoVにおける概念であり、II型FCoVはFIPVのみと考えられている(II型FECVの唯一のウイルス株としてWSU79-1683株が存在するが、これは過去のin vitro実験において偶発的に得られたものではないかと推察されている)²⁷⁾。

III. FCoVの内部変異仮説

前述の通り、FCoVにはFIPVとFECVという2

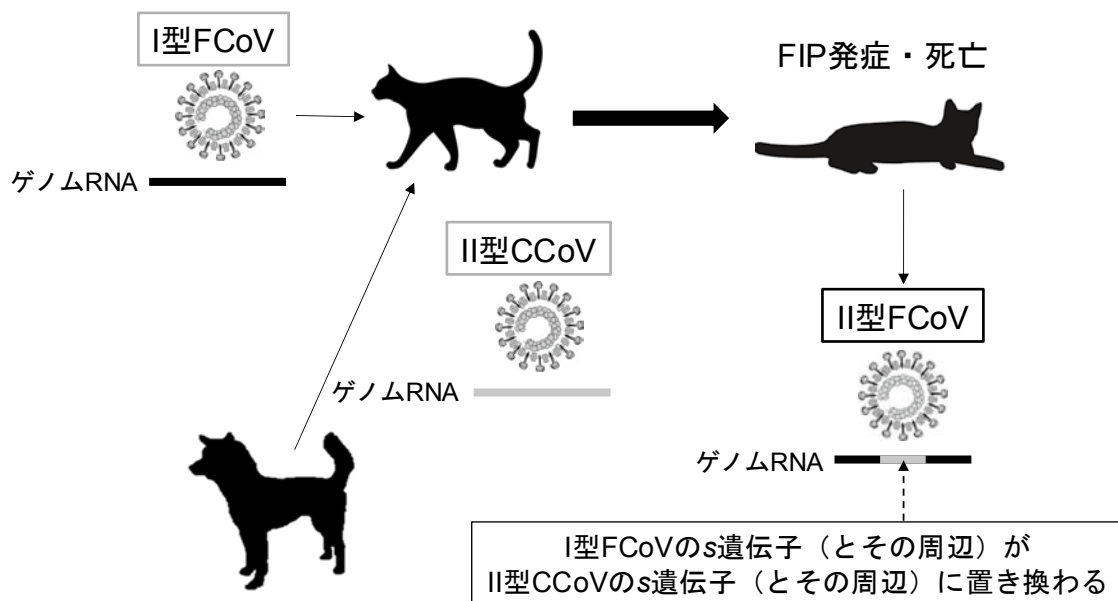


図2 II型 FCoV の発生

つの生物型が存在する。この2つの関係性は、FCoVの内部変異仮説で説明されている²⁸⁾。内部変異仮説とは、「猫と猫の間で感染が繰り返されているのは FECV であり、猫に感染した FECV が何らかのきっかけで変異を引き起こし、その結果として強い病原性を獲得したのが FIPV である」という説である。この仮説に基づいた FCoV (FECV と FIPV) の感染環を図3に示した。FECV は、FECV 感染猫の糞便に排出される。猫への FECV 感染は、主に間接的 (トイレの共有、汚染された食器・飼育容器の使用など) である。猫に経口感染した FECV は、腸管上皮細胞に感染、増殖する。通常、猫に感染した FECV は、数週間から数か月後に排除される。しかし、FECV に感染した猫の13%において持続感染が成立する²⁹⁾。FECV に持続感染した猫は、長期 (著者の経験では4年以上) にわたり FECV を断続的もしくは持続的に排出する。FECV に持続感染した猫の多くは見かけ上健康であるが、一部の猫では、体内の FECV が変異を生じて FIPV に変化する (内部変異仮説)。FIPV は、単球およびマクロファージへの感染性を有しており、これらの細胞は腸管から全身の各種臓器・組織へと伝播するとともに、血管炎の誘発とそれに付随する滲出液の貯留・化膿性肉芽腫の形成に関与する。その後の転帰は、上記の FIP の症状と病態において述べた通りである。

FECV から FIPV への変化を引き起こす変異部位については、残念ながら特定されていない (これが内部変異仮説と呼ばれる所以である)。現在、この生物型の変化に関わる変異部位として推定されているのは以下の4つである；①スパイク (S) タンパク質の S2' 開裂部位近傍に存在する1058番目のアミノ酸、②S タンパク質の Furin 開裂部位およびその近傍のアミノ酸、③3c 遺伝子、④7b 遺伝子 (図4)。①は、見かけ上健康な猫の糞便に存在する FCoV (FECV-like) のゲノムと FIP を発症した猫の病変由来材料 (病変組織や滲出液) に存在する FCoV (FIPV-like) のゲノムの全塩基配列から得られた推定アミノ酸配列の解析に基づく³⁰⁾。すなわち、健康猫由来 FCoV の S タンパク質の1058番目のアミノ酸はメチオニン (M) であるが、FIP 発症猫由来 FCoV のそれは、高い確率でロイシン (L) に置換されていることが観察された。この変異 (M1058L 変異) については、世界各国において追試が行われており、少なくとも M1058L 変異を示した FCoV は、FIP 発症猫の病変由来材料のみから検出されることが証明されている^{31~33)}。②は、①と同様の解析で得られたものであるが、FCoV の生物型の変化に1個のアミノ酸ではなく複数のアミノ酸が関連することを指摘している³⁴⁾。Furin 開裂部位とは、コロナウイルスの S タンパク質の開裂部位の1つであり、

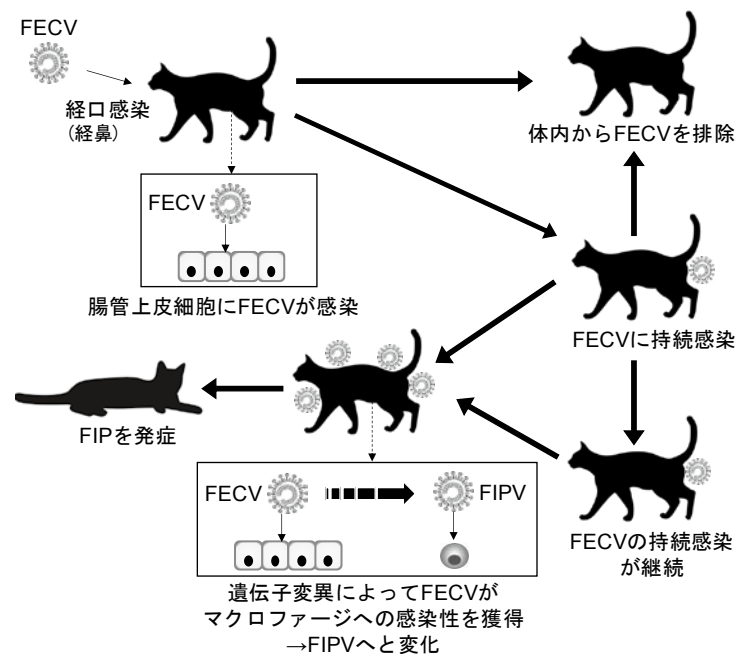


図3 FCoV (FECV および FIPV) の感染環

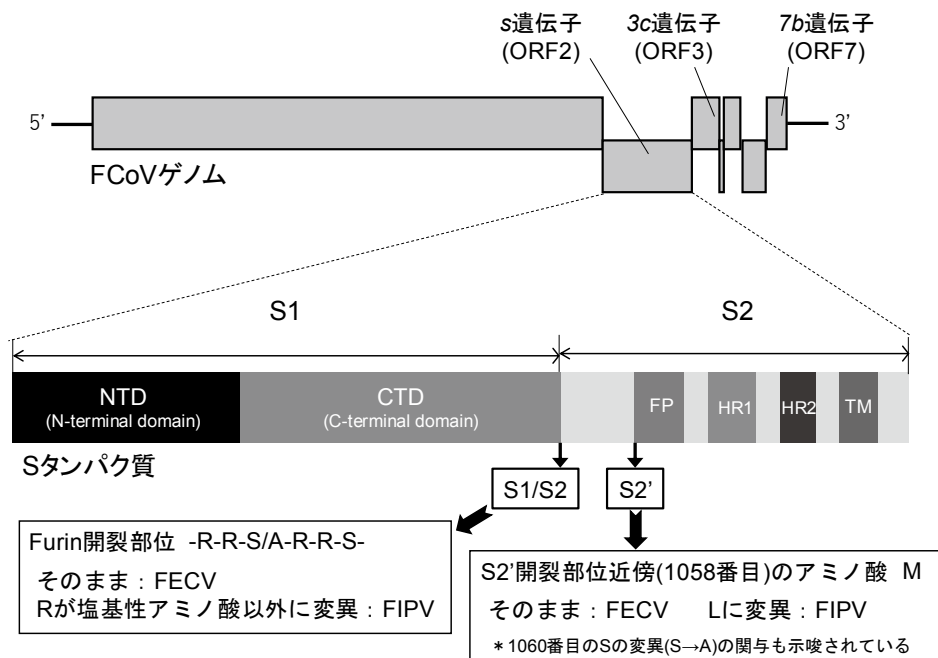


図4 FECV から FIPV への変異に関わるとされる遺伝子およびアミノ酸

この部位にプロテアーゼである Furin が作用すると、S タンパク質が S1 ドメインと S2 ドメインに分割される。FCoV では、Furin 開裂部位のアミノ酸配列 (-R-R-S/A-R-R-S-) が保存されている場合は、FECV であり、Furin 開裂部位またはその近傍のアミノ酸が変化している場合は、FIPV である可能性が高いと推察されている (R はアルギニン、S はセリン、A はアラニン)。一方、健康猫由来 FCoV と FIP 発症猫由来 FCoV の Furin 開裂部位を比較した場合、Furin 開裂部位としての最小モチーフである -R-X-X-R- (X は任意のアミノ酸) の保有率は、FIP 発症猫由来 FCoV の方が高いという結果も得られている³⁵⁾。③は、健康猫由来 FCoV と FIP 発症猫由来 FCoV の 3a 遺伝子、3b 遺伝子および 3c 遺伝子 (いずれも機能不明のタンパク質をコードするアクセサリー遺伝子) を比較したところ、FIP 発症猫由来 FCoV において 3c 遺伝子の欠失やナンセンス変異が観察されやすいという研究結果に基づく^{36, 37)}。④は、疫学的には FIP 発症との関連が明確にされていないが、*in vivo* 研究において 7b 遺伝子の一部、またはすべてを欠損させた FIPV は病原性を完全に失うことが観察されている³⁸⁾。したがって、7b 遺伝

子も FCoV の生物型の変化に関与する可能性が指摘されている³⁹⁾。①から④については、いずれも病原性との関連を示す決定的な証拠が得られておらず、未だに仮説の域を脱していない。最近、健康猫由来 FCoV と FIP 発症猫由来 FCoV のゲノムが新たな手法で解析された⁴⁰⁾。それによると、FECV から FIPV への生物型のスイッチは想定されるよりもはるかに多い遺伝子変異が関与することが確認された。FCoV の内部変異仮説については、他のコロナウイルスの病原性の理解も踏まえ、証明されるべき課題であろう。

IV. FCoVの抗体依存性感染増強 (Antibody-dependent enhancement : ADE)

ADE とは、ウイルス感染症において抗体の存在がその発症を促進する現象である。ADE は、新型コロナウイルス感染症をはじめ、さまざまなウイルス感染症で懸念されているが^{41, 42)}、宿主レベルで実際に ADE の発現が確認・実証されているのは、ヒトのデングウイルス感染症と FIP のみである^{43, 44)}。FIP の ADE の概略を図 5 に示した。FIP の ADE は

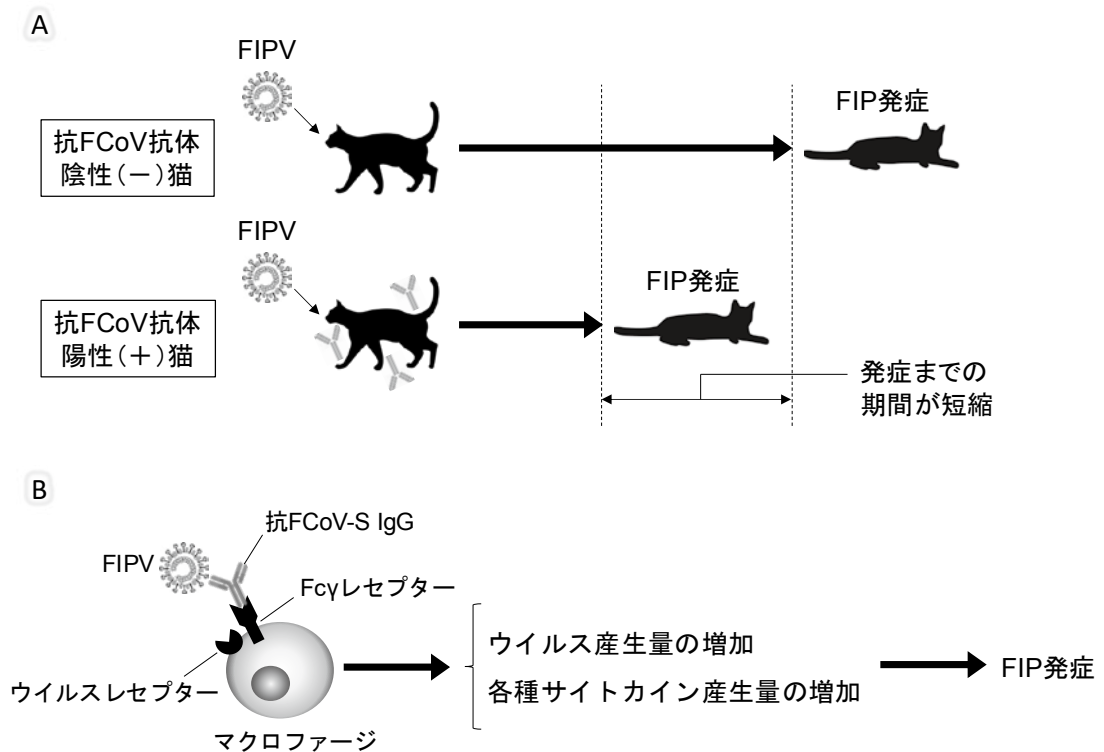


図 5 FCoV の ADE A. *in vivo* 実験 (抗 FCoV 抗体陽性猫を用いた FIPV 攻撃試験) における FCoV (FIPV) の ADE。B. *in vitro* 実験における FCoV (FIPV) の ADE。

1980年代の米国においてその存在が確認された⁴⁵⁾。ADEの発現機序は1990年代の日本（北里大学、宝達・小山ら）、および米国におけるモノクローナル抗体とマクロファージを用いた解析によって明らかにされた^{46, 47)}。現在、FIPのADEについては次のように解釈されている。すなわち、FCoVのSタンパク質に対する抗体（抗FCoV-S IgG）と結合したウイルス（ここではFIPV）がマクロファージ表面のFcγレセプターに結合することで、通常の感染条件（抗FCoV-S IgGと結合していない状態）よりも感染効率が10～100倍上昇する⁴⁸⁾。なお、FIPVが抗FCoV-S IgGを介してマクロファージに感染する際、ウイルスレセプターは使用しない⁴⁹⁾。実際にSタンパク質を免疫した猫にFIPVを実験感染させると発症が早まることが確認されている⁵⁰⁾。著者らは、ADEの発現によってFIPの発症が早まる機序を研究している。今のところ、抗FCoV-S IgGとともにFIPVをマクロファージに感染させると、ウイルス産生量の増加とともに、炎症に関わるサイトカイン（TNF-α、IL-1β、IL-6およびVEGFなど）が過剰に産生されることを明らかにした^{51～54)}。おそらく、これらのサイトカインの過剰な産生がFIPの発症を速めていると推察される。FIPのワクチン開発に

において、ADEは大きな障壁である。最近では、細胞性免疫を優位に誘導することで液性免疫（抗体）が関与するADEの誘導を抑制するようなワクチンも検討されているが、残念ながら実用化には至っていない^{55, 56)}。

V. FIPの診断

FIPは複雑な病態を示すため、院内検査（シグナルメント、一般臨床検査、画像診断、血液検査）と院外検査（ウイルス学的検査：遺伝子検査および抗原検査、血清学的検査、病理組織学的検査）のそれぞれの結果をもとに総合的な診断を行う（図6）^{5, 12)}。なぜ、遺伝子検査や抗原検査を院外で実施するのか、という点については、獣医療の場合、専属の検査技師を配した臨床検査室がある動物病院はほとんどなく（大学付属の動物病院などを除く）、感染症の検査は主に獣医師自身が実施しているという背景を理解する必要がある。また、ウイルス感染症の診断には抗原検出用の簡易検査キットが利用されることが多いが、FIPではそのようなキットが市販されていない。したがって、FIPの病原体検査は院外の検査会社に頼らざるを得ないのが実状である。

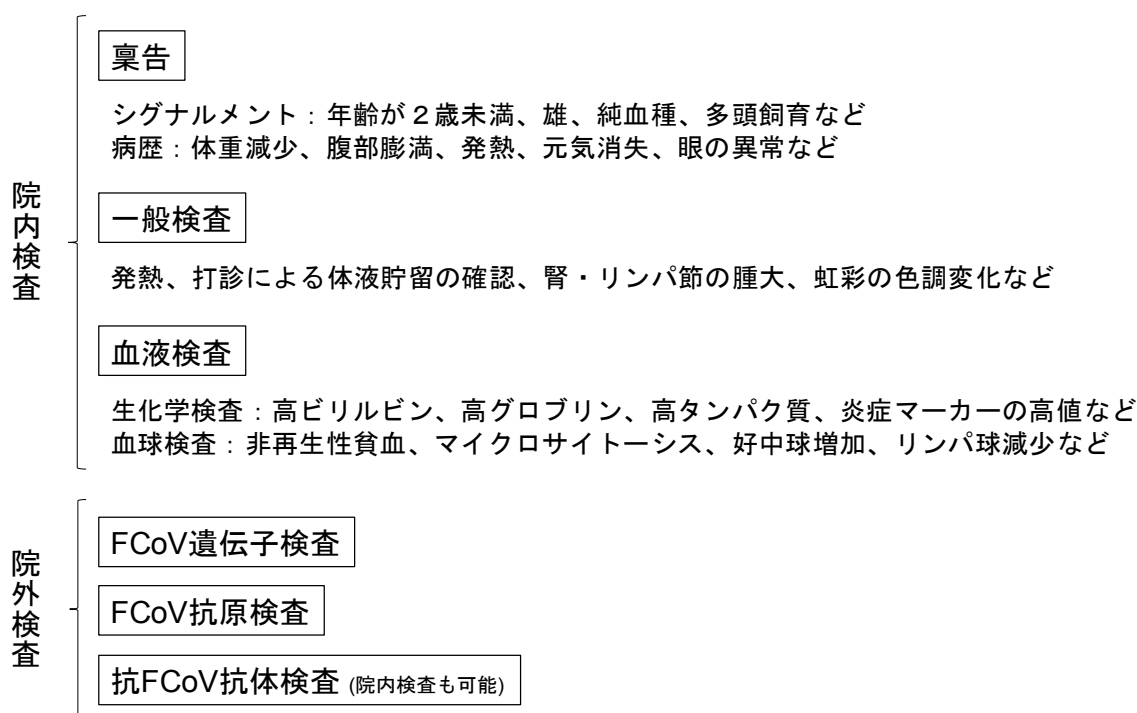


図6 FIPの診断における検査の概略

飼い主とともに FIP を疑う猫が来院した場合、FIP のリスク因子やシグナルメントに関する情報を聞き出す。一般的に FIP を発症しやすいのは、2 歳未満の雄猫（未去勢）であるが、これは該当する猫の行動様式がその発症のしやすさに影響している。猫の品種の違いと FIP 発症の関係については、科学的に証明されていないが、少なくとも雑種より純血種の方で発症しやすいことが明らかにされている^{5, 12)}。また、多頭飼育環境下では FIP を発症する確率が上昇する傾向がある⁵⁷⁾。また、他のウイルス感染症と同様、ストレス負荷や免疫不全の誘発（猫の場合は猫白血病ウイルスや猫免疫不全ウイルスの感染など）は、FIP 発症の確率を高める。臨床所見に関しては、最初にウイルス感染症によく見受けられる症状（元気消失、食欲減少、抗菌剤に反応しない発熱など）が観察される。その後には腹部の所見（腹水の貯留、腫瘤の存在：化膿性肉芽腫）、胸部の所見（胸水の貯留、心嚢水の貯留）、神経系の所見（異常行動、中枢前庭経路の徴候など）、眼の所見（ブドウ膜炎、瞳孔異常など）、その他の所見（稀に皮膚症状など）が観察される。臨床所見を観察する場合、超音波検査や X 線検査などの画像診断を併用する。神経系の所見を呈した猫において水頭症、脊髄空洞症、大後頭孔ヘルニアなどが疑われる場合、CT や MRI による観察も行われる。血液検査においては、全血球検査の所見（非再生性貧血、リンパ球の減少、桿状核好中球の増加、血小板減少）および血液生化学検査の所見（グロブリンおよび総ビリルビンの増加、アルブミンの減少、炎症マーカーの増加）が観察される。これらは、FIP を発症した猫において認められる所見ではあるが、特異的な所見という訳ではない。したがって、院内検査では、症状が類似する疾患（細菌性胸・腹膜炎、腫瘍、トキソプラズマ症、睪炎など）をイメージしながら FIP の診断を進める必要がある。これらの院内検査において FIP を発症していることが強く疑われる場合、院外検査である FCoV の遺伝子検査および抗原検査へと進む。なお、抗体検査であるが、最近では簡易キットが市販されており、FIP の院内検査の新たな 1 項目（FCoV 感染歴の確認）として一部の動物病院で利用されている。

ウイルス感染症では、発症個体における病原体の遺伝子、または抗原の検出が確定診断につながる。しかし、FIP では、遺伝子または抗原を検出しても

確定診断につながりにくい。これは、前述した FECV と FIPV という 2 つの生物型の存在が影響している。すなわち、FIP を疑う症状の猫から FCoV 遺伝子または FCoV 抗原が検出されても、「FIP を発症している FIPV 感染猫」か、それとも「FIP と似た症状を発症している FECV 感染猫」か、を区別することは不可能、ということである。現在、FIP において最も診断的価値が高い方法は、FIP を疑う症状の猫の病変部位から採取したサンプルを用いて FCoV 遺伝子または FCoV 抗原を検出すること、である。これを踏まえると、化膿性肉芽腫から針穿刺や細針吸引で回収した組織・細胞、腹水または胸水から FCoV 遺伝子または FCoV 抗原が検出できれば、検査した猫は FIP であると診断しても臨床上前題ないといえる。しかし、実際の動物病院では、FIP 特有の病変を呈さない猫も少なくない（神経症状または眼病変のみを発症した猫など）。このような猫では、血液を用いた遺伝子検査が実施されることもある。しかし、血液を用いた検査の感度と特異度はともに低く、その結果は診断において参考程度の扱いとなる。

VI. FIP の治療

FIP では、ADE が起きるのでワクチンの開発は困難である。そのような背景において、FIP の治療薬の開発・同定が進められてきた。FIP は数多くのコロナウイルス感染症の中で治療の研究が行われた最初の疾患である。FIP の治療に関して、本疾患は炎症性疾患であるため、当初は、ステロイド剤を始めとした免疫抑制剤の使用が主流であった。しかし、免疫抑制剤の使用は一過性の寛解状態をもたらしたものの、治療を開始して数週間後には症状が再燃して死亡する例が少なくなかった。

免疫抑制剤に変わって検討されたのが抗ウイルス薬である。FIP の治療を目的とした抗ウイルス薬で最初に注目されたのは、I 型インターフェロン（IFN）である。in vitro 試験において IFN は細胞毒性が生じない濃度で RNA ウイルスに対して強力な抗ウイルス作用を示す⁵⁸⁾。そのため、さまざまなウイルス感染症において抗ウイルス薬への適用の可能性が検討されてきたが、多様な生理活性を示す IFN は、in vivo における抗ウイルス作用の判定が難しく、FIP に

においてもその効果について意見が分かれている^{59,60)}。日本では、急性呼吸器疾患である猫カリシウイルス感染症の治療を目的とした猫 IFN 製剤が動物用医薬品として市販されている。したがって、適用外使用のもとに FIP の治療に本製剤を使用することも不可能ではない。しかし、IFN は生体における半減期が短い（～数時間）⁶¹⁾。このため、慢性的な経過を示す FIP で使用する際は、ヒトの PEG-IFN 製剤のように半減期を延長させた猫 IFN 製剤が必要であろう。IFN が FIP の治療薬として検討された後、しばらくは抗ウイルス薬の開発・同定の研究は停滞した。しかし、2003 年に人における最初の致死性コロナウイルス感染症である SARS が流行すると、コロナウイルスに対する抗ウイルス薬の研究が注目されるようになり、その結果として FIP の治療薬の研究も再び活発となった。著者らも FIPV に対して抗ウイルス効果を示す化合物をいくつか同定した^{62～64)}。そのような状況の中、米国の研究者が FIPV に対して強力な抗ウイルス効果を示す化合物を開発した⁶⁵⁾。この化合物は、FCoV の 3C 様プロテアーゼ（3CLpro または Mpro）の酵素活性を阻害する物質（Mpro 阻害剤）であり、GC376 という名称で研究に使用された。GC376 は、実験的に FIP を発症した猫だけではなく、実際に動物病院において FIP と診断された猫に対しても高い治療効果を示した^{66,67)}。現在、新型コロナウイルス感染症の治療薬として Mpro 阻害剤が用いられているが⁶⁸⁾、FIP では 2010 年代に Mpro 阻害剤の治療薬としての有効性がすでに確かめられていた、という点は注目に値する。FIP の治療を目的とした抗ウイルス薬として、GC376 の次に注目された化合物は GS-441524 である。GS-441524 は Gilead Sciences の Cho らが作製した C-ヌクレオシドアナログの 1 つであり、リボースの 1 位にシアノ基が結合したものである⁶⁹⁾。GS-441524 は、そのスクリーニングの段階において RNA ウイルスに対して抗ウイルス作用を示し、特に SARS コロナウイルスに対して強い作用を発揮した。GS-441524 は、新たに複製または転写されたウイルスゲノム RNA またはウイルス mRNA に取り込まれることで抗ウイルス作用を示す。GS-441524 が SARS コロナウイルスに対して抗ウイルス作用を示すという知見をもとに、米国で FIP の治療薬としての GS-441524 の可能性が検討

された。その結果、GS-441524 は in vitro において FIPV に対して抗ウイルス作用を示すとともに、実験的に FIP を発症した猫に対して高い治療効果を示した⁷⁰⁾。その後、動物病院において FIP と診断された 31 頭の猫に対して GS-441524 を用いた治療（2mg/kg、q24h、12 週間毎日投与）が試みられた。GS-441524 を投与した 31 頭の猫のうち 28 頭が寛解を示し、再発症した 8 頭に対して GS-441524 を追加投与したところ、7 頭が再び寛解した⁷¹⁾。すなわち、GS-441524 は FIP の治療薬として優れた効果を発揮することが示された。なお、新型コロナウイルス感染症の治療に用いられているレムデシビルは、GS-441524 の 1 アミドリリン酸プロドラッグである⁷²⁾。GS-441524 と同様、レムデシビルも FIP に対して治療効果を示すが、GS-441524 は経口投与が可能であるのに対してレムデシビルは、静脈内注射を行う必要があることから、獣医療では GS-441524 を使用する傾向にある。最近、日本国内では新型コロナウイルス感染症の治療薬の 1 つであるモルヌピラビルが FIP の治療薬として使用される傾向がある。モルヌピラビルも FIP に対して治療効果を示す可能性が報告されている⁷³⁾。しかし、変異ウイルスを生み出しやすいこと⁷⁴⁾、ヒトでは 18 歳未満の使用は禁忌であること（注：FIP は若齢猫で発症しやすい）⁷⁵⁾、猫に対する副作用が不明であること、などを踏まえると、たとえ FIP に対する治療効果を示すとしても、モルヌピラビルは GS-441524 と比べると安心して使用できる薬剤とはいえない状況かもしれない。

このように、FIP の治療において有効性を示す抗ウイルス薬はいくつか存在するが、いずれも動物用医薬品として国内未承認であり、そもそも猫における薬物動態もほとんど検証されていない。

おわりに

宿主の生命を脅かすような感染症の対策の基本は、ワクチンによる予防であろう。しかし、FIP では ADE が認められるため、ワクチン開発は困難を極めている。従って、FIP の対策は治療に頼らざるを得ない。しかし、動物用医薬品として認可された FIP の治療薬は存在しない。そのため、獣医師は適用外使用の元に GS-441524 やその他の化合物を用いて FIP の治療を試みているのが現状である。今後は、

臨床獣医師を中心に、これらの化合物が動物用医薬品として認可されるための治験の実施が期待される。また、FIPの病態は新型コロナウイルス感染症における小児COVID-19関連多系統炎症性症候群(MIS-C/PIMS)と類似していることから、MIS-C/PIMSの動物モデルとしてのFIPの応用を検討する必要がある⁷⁶⁾。コロナウイルスは多様性に富み、ゲノムのわずかな変異によって表現型が大きく変わるウイルスも少なからず存在する(例えば、豚の伝染性胃腸炎ウイルス)⁷⁷⁾。コロナウイルスの多様性について少しでも解明できるよう、著者らは今後も研究を続けていきたい。

文 献

- 1) Kipar A, Meli ML. Feline infectious peritonitis: still an enigma? *Vet Pathol.* 2014;51(2):505-526.
- 2) 明石博臣他 編. 動物の感染症 第四版. 近代出版株式会社. 2019 口絵カラー p28.
- 3) Weiss RC, Scott FW. Pathogenesis of feline infectious peritonitis: pathologic changes and immunofluorescence. *Am J Vet Res.* 1981;42(12):2036-2048.
- 4) Kipar A, May H, Menger S, et al. Morphologic features and development of granulomatous vasculitis in feline infectious peritonitis. *Vet Pathol.* 2005 May;42(3):321-330.
- 5) Tasker S, Addie DD, Egberink H, et al. Feline Infectious Peritonitis: European Advisory Board on Cat Diseases Guidelines. *Viruses.* 2023;15(9):1847.
- 6) de Groot-Mijnes JD, van Dun JM, van der Most RG, et al. Natural history of a recurrent feline coronavirus infection and the role of cellular immunity in survival and disease. *J Virol.* 2005;79(2):1036-1044.
- 7) Haagmans BL, Egberink HF, Horzinek MC. Apoptosis and T-cell depletion during feline infectious peritonitis. *J Virol.* 1996;70(12):8977-8983.
- 8) Takano T, Hohdatsu T, Hashida Y, et al. A "possible" involvement of TNF-alpha in apoptosis induction in peripheral blood lymphocytes of cats with feline infectious peritonitis. *Vet Microbiol.* 2007;119(2-4):121-131.
- 9) Takano T, Azuma N, Satoh M, et al. Neutrophil survival factors (TNF-alpha, GM-CSF, and G-CSF) produced by macrophages in cats infected with feline infectious peritonitis virus contribute to the pathogenesis of granulomatous lesions. *Arch Virol.* 2009;154(5):775-781.
- 10) Paltrinieri S. The feline acute phase reaction. *Vet J.* 2008;177(1):26-35.
- 11) Burton AG, Harris LA, Owens SD, et al. Degenerative left shift as a prognostic tool in cats. *J Vet Intern Med.* 2014;28(3):912-917.
- 12) Thayer V, Gogolski S, Felten S, et al. 2022 AAEP/Every-Cat Feline Infectious Peritonitis Diagnosis Guidelines. *J Feline Med Surg.* 2022;24(9):905-933.
- 13) Dickinson PJ, Bannasch M, Thomasy SM, et al. Antiviral treatment using the adenosine nucleoside analogue GS-441524 in cats with clinically diagnosed neurological feline infectious peritonitis. *J Vet Intern Med.* 2020;34(4):1587-1593.
- 14) Slaviero M, Cony FG, da Silva RC, et al. Pathological findings and patterns of feline infectious peritonitis in the respiratory tract of cats. *J Comp Pathol.* 2024;210:15-24.
- 15) Declercq J, De Bosschere H, Schwarzkopf I, et al. Papular cutaneous lesions in a cat associated with feline infectious peritonitis. *Vet Dermatol.* 2008;19(5):255-258.
- 16) Lorusso A, Decaro N, Schellen P, et al. Gain, preservation, and loss of a group 1a coronavirus accessory glycoprotein. *J Virol.* 2008;82(20):10312-10317.
- 17) Hohdatsu T, Okada S, Koyama H. Characterization of monoclonal antibodies against feline infectious peritonitis virus type II and antigenic relationship between feline, porcine, and canine coronaviruses. *Arch Virol.* 1991;117(1-2):85-95.
- 18) Takano T, Yamashita S, Murata-Ohkubo M, et al. Prevalence of canine coronavirus (CCoV) in dog in Japan: detection of CCoV RNA and retrospective serological analysis. *J Vet Med Sci.* 2016;78(2):341-345.
- 19) Terada Y, Matsui N, Noguchi K, et al. Emergence of pathogenic coronaviruses in cats by homologous recombination between feline and canine coronaviruses. *PLoS One.* 2014;9(9):e106534.
- 20) Hohdatsu T, Okada S, Ishizuka Y, et al. The prevalence of types I and II feline coronavirus infections in cats. *J Vet Med Sci.* 1992;54(3):557-62.
- 21) Kummrow M, Meli ML, Haessig M, et al. Feline coronavirus serotypes 1 and 2: seroprevalence and association with disease in Switzerland. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005;12(10):1209-1215.
- 22) Dong B, Zhang X, Zhong X, et al. Prevalence of natural feline coronavirus infection in domestic cats in Fujian, China. *Virol J.* 2024;21(1):2.
- 23) Wang YT, Su BL, Hsieh LE, et al. An outbreak of feline infectious peritonitis in a Taiwanese shelter: epidemiologic and molecular evidence for horizontal transmission of a novel type II feline coronavirus. *Vet Res.* 2013;44(1):57.
- 24) Warr A, Attipa C, Gunn-Moore D, et al. FCoV-23 causing FIP in a cat imported to the UK from Cyprus. *Vet Rec.* 2023;193(10):414-415.
- 25) Offord C. Novel coronavirus blamed for Cyprus cat deaths. *Science.* 2023;382(6673):869.
- 26) Vogel L, Van der Lubben M, te Lintelo EG, et al. Pathogenic characteristics of persistent feline enteric coronavirus infection in cats. *Vet Res.* 2010;41(5):71.
- 27) Pedersen NC, Allen CE, Lyons LA. Pathogenesis of feline enteric coronavirus infection. *J Feline Med Surg.* 2008;10(6):529-541.
- 28) Vennema H, Poland A, Foley J, et al. Feline infectious peritonitis viruses arise by mutation from endemic feline en-

- teric coronaviruses. *Virology*. 1998;243(1):150-157.
- 29) Tasker S. Diagnosis of feline infectious peritonitis: Update on evidence supporting available tests. *J Feline Med Surg*. 2018;20(3):228-243.
 - 30) Chang HW, Egberink HF, Halpin R, et al. Spike protein fusion peptide and feline coronavirus virulence. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(7):1089-1095.
 - 31) Porter E, Tasker S, Day MJ, et al. Amino acid changes in the spike protein of feline coronavirus correlate with systemic spread of virus from the intestine and not with feline infectious peritonitis. *Vet Res*. 2014;45(1):49.
 - 32) Sangl L, Matiassek K, Felten S, et al. Detection of feline coronavirus mutations in paraffin-embedded tissues in cats with feline infectious peritonitis and controls. *J Feline Med Surg*. 2019;21(2):133-142.
 - 33) Decaro N, Mari V, Lanave G, et al. Mutation analysis of the spike protein in Italian feline infectious peritonitis virus and feline enteric coronavirus sequences. *Res Vet Sci*. 2021;135:15-19.
 - 34) Licitra BN, Millet JK, Regan AD, et al. Mutation in spike protein cleavage site and pathogenesis of feline coronavirus. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(7):1066-1073.
 - 35) Ouyang H, Liu J, Yin Y, et al. Epidemiology and Comparative Analyses of the S Gene on Feline Coronavirus in Central China. *Pathogens*. 2022;11(4):460.
 - 36) Pedersen NC, Liu H, Dodd KA, et al. Significance of coronavirus mutants in feces and diseased tissues of cats suffering from feline infectious peritonitis. *Viruses*. 2009;1(2):166-84.
 - 37) Chang HW, de Groot RJ, Egberink HF, Rottier PJ. Feline infectious peritonitis: insights into feline coronavirus pathobiogenesis and epidemiology based on genetic analysis of the viral 3c gene. *J Gen Virol*. 2010;91(Pt 2):415-420.
 - 38) Takano T, Tomiyama Y, Katoh Y, et al. Mutation of neutralizing/antibody-dependent enhancing epitope on spike protein and 7b gene of feline infectious peritonitis virus: influences of viral replication in monocytes/macrophages and virulence in cats. *Virus Res*. 2011;156(1-2):72-80.
 - 39) Brown MA, Troyer JL, Pecon-Slattery J, et al. Genetics and pathogenesis of feline infectious peritonitis virus. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(9):1445-1452.
 - 40) Zehr JD, Kosakovsky Pond SL, et al. Natural selection differences detected in key protein domains between non-pathogenic and pathogenic feline coronavirus phenotypes. *Virus Evol*. 2023;9(1):vead019.
 - 41) Arvin AM, Fink K, Schmid MA, et al. A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;584(7821):353-363.
 - 42) Takada A, Kawaoka Y. Antibody-dependent enhancement of viral infection: molecular mechanisms and in vivo implications. *Rev Med Virol*. 2003;13(6):387-398.
 - 43) Teo A, Tan HD, Loy T, et al. Understanding antibody-dependent enhancement in dengue: Are afucosylated IgG1s a concern? *PLoS Pathog*. 2023;19(3):e1011223.
 - 44) Takano T, Kawakami C, Yamada S, et al. Antibody-dependent enhancement occurs upon re-infection with the identical serotype virus in feline infectious peritonitis virus infection. *J Vet Med Sci*. 2008;70(12):1315-1321.
 - 45) Petersen NC, Boyle JF. Immunologic phenomena in the effusive form of feline infectious peritonitis. *Am J Vet Res*. 1980;41(6):868-876.
 - 46) Hohdatsu T, Nakamura M, Ishizuka Y, et al. A study on the mechanism of antibody-dependent enhancement of feline infectious peritonitis virus infection in feline macrophages by monoclonal antibodies. *Arch Virol*. 1991;120(3-4):207-217.
 - 47) Corapi WV, Olsen CW, Scott FW. Monoclonal antibody analysis of neutralization and antibody-dependent enhancement of feline infectious peritonitis virus. *J Virol*. 1992;66(11):6695-6705.
 - 48) Hohdatsu T, Tokunaga J, Koyama H. The role of IgG subclass of mouse monoclonal antibodies in antibody-dependent enhancement of feline infectious peritonitis virus infection of feline macrophages. *Arch Virol*. 1994;139(3-4):273-285.
 - 49) Takano T, Katada Y, Moritoh S, et al. Analysis of the mechanism of antibody-dependent enhancement of feline infectious peritonitis virus infection: aminopeptidase N is not important and a process of acidification of the endosome is necessary. *J Gen Virol*. 2008;89(Pt 4):1025-1029.
 - 50) Vennema H, de Groot RJ, Harbour DA, et al. Early death after feline infectious peritonitis virus challenge due to recombinant vaccinia virus immunization. *J Virol*. 1990;64(3):1407-9.
 - 51) Takano T, Hohdatsu T, Toda A, et al. TNF-alpha, produced by feline infectious peritonitis virus (FIPV)-infected macrophages, upregulates expression of type II FIPV receptor feline aminopeptidase N in feline macrophages. *Virology*. 2007;364(1):64-72.
 - 52) Takano T, Azuma N, Hashida Y, et al. B-cell activation in cats with feline infectious peritonitis (FIP) by FIP-virus-induced B-cell differentiation/survival factors. *Arch Virol*. 2009;154(1):27-35.
 - 53) Takano T, Ohyama T, Kokumoto A, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF), produced by feline infectious peritonitis (FIP) virus-infected monocytes and macrophages, induces vascular permeability and effusion in cats with FIP. *Virus Res*. 2011;158(1-2):161-8.
 - 54) Takano T, Katoh Y, Doki T, et al. Effect of chloroquine on feline infectious peritonitis virus infection in vitro and in vivo. *Antiviral Res*. 2013;99(2):100-107.
 - 55) Takano T, Morioka H, Gomi K, et al. Screening and identification of T helper 1 and linear immunodominant antibody-binding epitopes in spike 1 domain and membrane protein of feline infectious peritonitis virus. *Vaccine*. 2014;32(16):1834-40.
 - 56) Wang Y, Liu Y, Wang J, et al. An adenovirus-vectored vaccine based on the N protein of feline coronavirus elicit robust protective immune responses. *Antiviral Res*.

- 2024;223:105825.
- 57) Pedersen NC. A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963-2008. *J Feline Med Surg.* 2009;11(4):225-258.
 - 58) Samuel CE. Antiviral actions of interferons. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14(4):778-809
 - 59) Ishida T, Shibana A, Tanaka S, et al. Use of recombinant feline interferon and glucocorticoid in the treatment of feline infectious peritonitis. *J Feline Med Surg.* 2004;6(2):107-109.
 - 60) Ritz S, Egberink H, Hartmann K. Effect of feline interferon-omega on the survival time and quality of life of cats with feline infectious peritonitis. *J Vet Intern Med.* 2007;21(6):1193-1197.
 - 61) Bell SJ, Fam CM, Chlipala EA, et al. Enhanced circulating half-life and antitumor activity of a site-specific pegylated interferon-alpha protein therapeutic. *Bioconjug Chem.* 2008;19(1):299-305.
 - 62) Doki T, Takano T, Kawagoe K, et al. Therapeutic effect of anti-feline TNF-alpha monoclonal antibody for feline infectious peritonitis. *Res Vet Sci.* 2016;104:17-23.
 - 63) Hu CJ, Chang WS, Fang ZS, et al. Nanoparticulate vacuolar ATPase blocker exhibits potent host-targeted antiviral activity against feline coronavirus. *Sci Rep.* 2017;7(1):13043.
 - 64) Takano T, Akiyama M, Doki T, et al. Antiviral activity of itraconazole against type I feline coronavirus infection. *Vet Res.* 2019;50(1):5.
 - 65) Kim Y, Shivanna V, Narayanan S, et al. Broad-spectrum inhibitors against 3C-like proteases of feline coronaviruses and feline caliciviruses. *J Virol.* 2015;89(9):4942-4950.
 - 66) Kim Y, Liu H, Galasiti Kankanamalage AC, et al. Reversal of the Progression of Fatal Coronavirus Infection in Cats by a Broad-Spectrum Coronavirus Protease Inhibitor. *PLoS Pathog.* 2016;12(3):e1005531.
 - 67) Pedersen NC, Kim Y, Liu H, et al. Efficacy of a 3C-like protease inhibitor in treating various forms of acquired feline infectious peritonitis. *J Feline Med Surg.* 2018;20(4):378-392.
 - 68) Mukae H, Yotsuyanagi H, Ohmagari N, et al. A Randomized Phase 2/3 Study of Ensitrelvir, a Novel Oral SARS-CoV-2 3C-Like Protease Inhibitor, in Japanese Patients with Mild-to-Moderate COVID-19 or Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: Results of the Phase 2a Part. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(10):e0069722.
 - 69) Cho A, Saunders OL, Butler T, et al. Synthesis and antiviral activity of a series of 1'-substituted 4-aza-7,9-dideazaadenosine C-nucleosides. *Bioorg Med Chem Lett.* 2012;22(8):2705-2707.
 - 70) Murphy BG, Perron M, Murakami E, et al. The nucleoside analog GS-441524 strongly inhibits feline infectious peritonitis (FIP) virus in tissue culture and experimental cat infection studies. *Vet Microbiol.* 2018;219:226-233.
 - 71) Pedersen NC, Perron M, Bannasch M, et al. Efficacy and safety of the nucleoside analog GS-441524 for treatment of cats with naturally occurring feline infectious peritonitis. *J Feline Med Surg.* 2019;21(4):271-281.
 - 72) 藤田泰久. レムデシビルの開発の経緯と臨床成績. *日本薬理学雑誌.* 2022;157(1):31-37.
 - 73) Sase O, Iwami T, Sasaki T, et al. GS-441524 and molnupiravir are similarly effective for the treatment of cats with feline infectious peritonitis. *Front Vet Sci.* 2024;11:1422408.
 - 74) Sanderson T, Hisner R, Donovan-Banfield I, et al. A molnupiravir-associated mutational signature in global SARS-CoV-2 genomes. *Nature.* 2023;623(7987):594-600.
 - 75) Al-Taie A, Büyük AŞ, Sardas S. Considerations into pharmacogenomics of COVID-19 pharmacotherapy: Hope, hype and reality. *Pulm Pharmacol Ther.* 2022;77:102172.
 - 76) Sweet AN, André NM, Stout AE, et al. Clinical and Molecular Relationships between COVID-19 and Feline Infectious Peritonitis (FIP). *Viruses.* 2022;14(3):481.
 - 77) Kim L, Hayes J, Lewis P, et al. Molecular characterization and pathogenesis of transmissible gastroenteritis coronavirus (TGEV) and porcine respiratory coronavirus (PRCV) field isolates co-circulating in a swine herd. *Arch Virol.* 2000;145(6):1133-1147.

話題の感染症（動物の感染症）

猫伝染性腹膜炎：ネコ科動物の致死性コロナウイルス感染症 高野友美

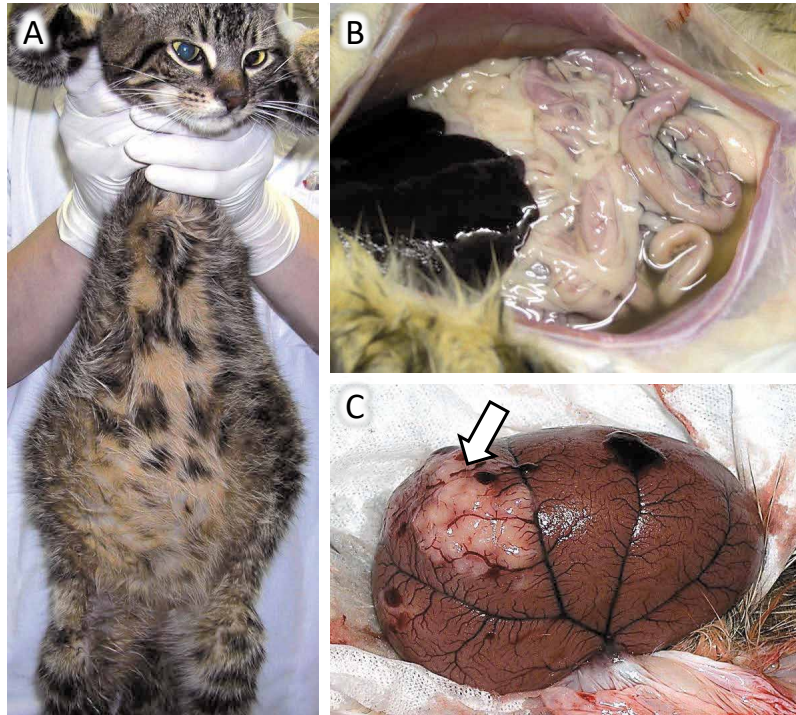


図1 FIPの症状

- A. 腹水貯留による腹囲膨満を呈した猫。
- B. 腹囲膨満を呈した猫を開腹した像。褐色透明の滲出液の貯留が認められる。
- C. 腎臓における化膿性肉芽腫（矢印）。

図1Bについて 文献2)より転載