

話題の感染症

野兎病

Tularemia

ふじ た ひろ み
藤 田 博 己
Hiromi FUJITA

要 旨

野兎病は細菌の一種である野兎病菌 *Francisella tularensis* の感染によって引き起こされる疾患であり、発生地域はほぼ北緯 30 度以北の世界各地にみられる。病原体はマダニ類などの吸血性節足動物を介して野生鳥獣類の間に維持されている。節足動物による吸血や保菌鳥獣類との接触によってヒトや飼育動物が感染することがある。臨床症状は高熱と菌の浸入部位に関連した所属リンパ節の腫脹をおもな特徴とするが、感染様式や感染菌株の毒力のちがいによって多彩な病像を示す。診断がつけば適切な種類の抗生物質の投与によって治療できる。2003 年 11 月 5 日施行の改正版「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」では第 4 類に加えられた。

I. 日米における野兎病と野兎病菌の発見小史

野兎病とその原因菌は、日本とアメリカ合衆国という互いに遠く離れた地域で独立して発見された経緯がある。

野兎病の最初の記載は、江戸時代の日本に見られる。1837 年（天保 8 年）の本間棗軒による『瘍科秘録』第 9 巻の中に記載された“食兎中毒”が野兎病と認められている。この病名からは食中毒の一種のような印象を受けるが、その詳細な記述内容は野兎病を的確に示している。本間はウサギの摂食以外に、接触だけによる「感染」にも気づいていたよう

で、本間の口述を三木玄成が筆記した 1852 年（嘉永 5 年）の臨床記録『自準亭薬室雑識』第 2 巻では病名が“中兎毒”に変更されている。細菌学以前の時代にすでに日本で野兎病が知られ、記載されていた事実は、残念ながらその後しばらくの間、歴史の中に埋もれることになる。

細菌学の時代に入ってから 1911 年，“中兎毒”は遠く離れたアメリカ合衆国のカリフォルニア州ツラレ郡で、ハタリスというリスの仲間の動物に発生したペスト様疾患として G. W. McCoy によって「再発見」された。翌 1912 年には G. W. McCoy と C. W. Chapin によって病原菌が分離され、当初は *Bacterium tularense* と命名された。彼らは菌の分離と同時にこの疾患の診断法として菌凝集反応と補体結合反応を開発した。菌凝集反応は現在でも野兎病血清診断の標準検査法となっている。動物の病気として「再発見」された野兎病ではあるが、ヒトにも感染する病気であることは、さらに 2 年後の 1914 年になってから、オハイオ州で発生した眼疾患の一種として W. B. Wherry と B. H. Lamb によって確認された。その後、これ以前の 1911 年にすでに R. A. Pearse によって報告されていたユタ州における“アブ熱”も野兎病であることが確認され、これがアメリカにおける最初の記載とみなされている。

アメリカ国内では、野兎病は“アブ熱”以外にもさまざまな病名で呼ばれていた。これを 1921 年に現在の英名 tularemia（ツラレミア）と命名して統一したのが合衆国公衆衛生局医官 E. Francis である。彼は 1919 年から精力的に研究を続け、世界の野兎病研究をリードし、膨大な研究業績を残した人物である。Francis はまた大原八郎との研究交流を

通じて、日本の野兎病研究にも大きな影響を与えた。現在の野兎病菌の学名の属を表す *Francisella* は彼の名前に由来する。

日本における“中兎毒”の再発見はアメリカより遅れる。まず大原病院の大原八郎の報告が1925年3月12日に、その2日後の3月14日には東北帝国大学の青木 薫らによる報告が続いた。ただしこの2つの報告は同じ病気を扱っていたにもかかわらず、その病因の解釈は大きく食い違っていた。大原は細菌説を、青木らはスピロヘータあるいはろ過性病原（現在のウイルス）説を提唱した。この時点で、彼らはまだアメリカで野兎病の研究が進行していたことには気づいていない。外科と耳鼻科の臨床医で細菌学は素人同然の大原の細菌説に、細菌学教授の青木が否定的であったことは大変興味深い。これには野兎病菌の増殖性が関係していたものと想像される。現在でもそうであるが、野兎病菌は通常の細菌用培地にはほとんど増殖しない。当時の日本には野兎病菌を分離・培養できる培地は存在しなかったのだから青木の解釈のほうがむしろ常識的なものであったのかもしれない。

大原は細菌説にこだわり続けていた。野兎病斃死ノウサギを入手できたのを機に人体への感染実験に踏み切る。1925年1月20日午後1時、志願者3名（大原の妻と大原病院職員男女各1名）の手にノウサギ心臓の断面を軽くなでて血液を付着させた。2名は約10分後に石鹼で洗い、さらに昇汞水で消毒した。この2名は発病しなかった。約20分後に石鹼で洗い、消毒しなかった1名（大原の妻）は典型的に発病した。2月7日、腫脹したリンパ節を摘出し、細菌学的検索を開始した。この検索には大原の他に2名、福島県衛生課技師の石川又蔵と海軍軍医中佐の芳賀竹四郎が参加した。まず石川が化膿リンパ節材料を高層血液寒天で培養し、数種類の菌を分離した。彼は分離菌をマウスとウサギに接種して病原性を確かめてみたが、野兎病菌であれば発病すべき個体はついに見られず、病原体の確定には至らなかったようである。石川の培養菌は芳賀によっても検索が続けられた。芳賀はその中から野兎病菌を見だし、増殖させることに成功した。培養菌のウサギに対する致死的病原性を確認するとともに、加熱死菌をウサギに接種して抗血清を作成した。この抗血清を用いた菌凝集反応が菌の鑑別に有用であるこ

とを指摘した。当時は野兎病という病名はまだなく、このとき分離された原因菌は大原-芳賀球菌と呼称された。日本における最初の野兎病菌分離と分離株の性状に関する報告は、1925年9月26日に芳賀と大原の共著論文『大原-芳賀球菌の生物学的検査』として発表された。この日が日本における野兎病菌の発見日となった。ちなみに、野兎病という和名の病名は1926年に大原によって命名された。日本では当時からノウサギとの接触による感染例が大部分を占めていたことによる。

II. 病原体

野兎病菌 *Francisella tularensis* はグラム陰性の通常は小桿菌であるが、かつては大原-芳賀球菌と呼ばれていた時期があったように球菌のこともあれば、長桿菌、ときには鞭毛様突起が出現するなどの多形性を示す。通性細胞寄生菌で、病原性は細胞内増殖に関係しているものと推測されている。生化学的性状を中心とした差異によって、次の3亜種 (subsp.) に分類されている。

1. subsp. *tularensis* は北アメリカにのみ分布し、強い毒力を有する。野兎病での死亡例の多くはこの亜種の感染による。
2. subsp. *holarctica* は北アメリカからユーラシアにわたる野兎病発生地域の広い範囲に分布し、毒力は弱く、この亜種の感染による死亡例は希である。日本に分布するのはこの亜種である。
3. subsp. *mediaasiatica* は中央アジアの一部地域に分布し、毒力は比較的弱い。

これらの亜種は毒力に強弱の差はあるもののいずれもヒトに対して病原性を示す。北アメリカに分布する弱毒力菌 *Francisella novicida* を野兎病菌の亜種とする意見もある。

III. 疫学的特徴

野兎病は北アメリカからヨーロッパにいたるほぼ北緯30度以北の北半球に広く発生が知られる。発生の季節性は地域ごとの状況によって異なる。マダニ類や吸血性昆虫類による感染はこれらの動物の行動が活発な季節に発生することになる。日本における発生地は、東北地方全域と関東地方の一部が多発

地で、東北と関東以外にも、北海道、静岡、新潟（佐渡を含む）、長野、愛知、京都および九州の福岡からの発生が知られている。

野兎病菌の自然保有例は、世界的には哺乳類の約110種、鳥類の約30種、一部には両生類と魚類、それに節足動物の約100種などから記録されているように、さまざまな種類の動物が感染源となり得る。野兎病菌はおもに野生鳥獣類の間に吸血性節足動物を媒介者として自然界に維持されている。日本においては、病名が示すようにノウサギが主要な感染源で、患者の90%以上がこれによるものであり、他に菌が分離あるいは感染源となった野生動物としてはツキノワグマ、ニホンリス、ムササビ、ユキウサギ、ヒミズ、ヤマドリ、キジ、カラス、それに一部のマダニ類と昆虫類がある。飼育動物ではニワトリ、ネコおよびイヌの例も知られている。

ヒトへの感染の多くは、保菌動物の剥皮や調理の際に、菌を含んだ血液や臓器に触れることによって起こっている。希には飼ネコや飼イヌに咬まれたり、引っかかれたことによる感染もある。間接的には、保菌動物を調理した後に十分に消毒しなかった器具で調理した他の食材の料理（魚の刺身や野菜サラダなどの生もの）による経口感染がある。吸血性節足動物（アブ、カ、ダニ類）による感染は刺咬以外にも、ペットのマダニ除去の際に虫体を潰して体液が目飛び込んだり指が汚染されることによるものもある。国外においては保菌動物の死体が紛れ込んだ干し草の粉塵吸入による集団感染例や保菌野鼠の排尿によって汚染された小川からの水系感染例も知られている。患者が感染源となった確実な例はなく、ヒトからヒトへの感染はないものとされている。

野兎病菌の自然界の動物における感染状況は、日本においてはほとんど解明されていない。しかし、注意を向けることによって意外な感染事例が発見されることもあるかもしれない。次に示すのは過去に実際にあったそのような事例の1つである。

1935年と1936年の2年間に、福島県のある山村で野鳥の死体が例年に比べて多く目に付くという事件(?)が起こったことがあった。そのような場合、最近では、ただちに危惧されるのが高病原性鳥インフルエンザの発生であり、当該ウイルスを標的にした検査が実施されるに違いない。検査結果がウ

イルス感染陰性に終わった場合、まずは一安心ということになるのだろうが、それからの対応が大変気になる。別の死亡原因を想定した調査が続けられるのだろうか。鳥類が感染する疾患は複数存在し、その中にはヒトにも感染する重要なものが含まれているからである。福島の場合では、回収された鳥死体のうち、カラス、キジおよびヤマドリから分離されたものは野兎病菌であり、これらを含む野鳥の間で野兎病の流行が起こり、それが少なくとも2年間続いたものとみられた。これは偶然に野兎病研究者が注目したために原因が解明できた例外的事例であった。これまでにも、各地で野鳥の大量死亡が報じられたことがあったが、いずれもその原因解明においては、野兎病はいつも想定外であり検査が実施されたことはほとんどない。

IV. 症状

野兎病は、急性の発熱性疾患で、多くの場合、感染源との接触から3日目をピークとした1週間以内の潜伏期の後に、発熱、悪寒、戦慄、頭痛、筋肉痛、関節痛などの非特異的な感冒様症状で発症し、39～40℃の発熱に前後して病原菌の侵入部位に関連した局所表在リンパ節の腫脹と疼痛が出現する。腫脹部位は自発痛よりも圧痛が顕著に多い。熱は4、5日でいったん解熱した後に再び弛張熱となって長く続く。病原体の侵入部位によって多彩な臨床像を呈し、次のような複数の病型が知られる。したがって、患者が受診する医療機関の診療科は病型に対応することになるので一定しない。

1. リンパ節型：わが国で最も多く見られる型で、手の指からの感染に伴う肘や腋窩のリンパ節腫脹が多い。
2. 潰瘍リンパ節型：病原菌の侵入部位に小膿瘍や潰瘍の形成を伴うリンパ節型である。
3. 眼リンパ節型：結膜に多発性の小膿疱と小潰瘍を伴い、眼瞼浮腫、流涙などの激しい結膜炎症状を呈し、耳前部や頸部のリンパ節が腫脹する。
4. 鼻リンパ節型：鼻ジフテリア様の鼻粘膜の痂皮形成とともに、顎下、頸部リンパ節が腫脹する。
5. 扁桃リンパ節型：膿苔、膿疱を伴った扁桃腫脹と嚥下痛が認められ、顎下、頸部リンパ節が腫脹する。

6. チフス型：リンパ節腫脹が認められずに発熱を主症状とする。
7. 胃型：急性腹症として手術された1例のみが知られる。

各病型の経過中、3週目ころに一過性に蕁麻疹様、多形浸出性紅斑などの多彩な皮疹（野兎病疹）が現れることがある。

北アメリカに分布する強毒力の野兎病菌亜種による感染においては、肺炎を伴う強い全身波及型の症状を呈する場合があります。適切な抗生物質が投与されないときの致死率は5%程度とされている。日本においては死亡例はない。

鑑別すべき類似疾患としては結核、猫引っかき病、ペスト、ブルセラ症、ツツガムシ病などがあられる。野兎病菌と同属の *Francisella philomiragia* による疾患にも注意を要する。

V. 診断

診断は、患者からの病原体分離と血清中の抗体検出の2つが主に実施されている。分離は通常、腫脹リンパ節の膿汁を野兎病菌用の培地に直接接種する方法とマウス腹腔に接種してから発病あるいは一定期間後にその心血、肝、脾を培地に接種する方法がある。野兎病菌は臨床検査に通常用いられる培地にはほとんど増殖しない。いくつかの専用培地が考案されているが、最も作成の簡易なものとしては市販のユーゴン寒天培地（“EUGON AGAR” DIFCO 製）に8%に全血（ヒトまたは各種動物）を添加したユーゴン血液寒天培地がある。菌の増殖は遅いので培養は37℃で数日間続ける。

抗体の検出はホルマリン死菌を抗原とした菌凝集反応が標準診断法である。凝集素は発病から2週間目頃から出現し、4～6週目に最高値（高い例では血清希釈640倍陽性）を示し、その後も長期間維持される。急性期と回復期の各血清について検査を行い、凝集価の上昇をもって確定するが、単一血清の場合には40倍以上陽性を現症と判断する。野兎病菌と交差血清反応が見られる他菌種がいくつか知られていて、特に菌凝集反応においてはブルセラ菌との交差反応が強いことがあるので、疑わしい場合にはブルセラ菌凝集反応あるいは吸収試験を併用する。

病理組織像は病日の経過に沿って、発病2週間以内の膿瘍型、5週までの膿瘍肉芽腫型、6週以降の肉芽腫型と規則的に推移する。特異的な組織像ではなく結核に酷似する。発病初期であれば抗血清を用いた免疫染色（酵素抗体法、蛍光抗体法）によって組織内に野兎病菌を証明できる。

VI. 治療

ストレプトマイシン1日1回1g（またはゲンタマイシン1日1回40～60mg）の筋注と同時にテトラサイクリン1gを分4/日（またはミノサイクリン200mgを分2/日）の経口投与を2週間続ける。症状が残ればテトラサイクリン系を半量にした内服を1～2カ月間続ける。最近ではキノロン系抗生物質も臨床適用になったが、少なくとも国内における治療症例はまだない。汎用されているセフェム系とペニシリン系の抗生物質は野兎病の治療には無効である。膿瘍化したリンパ節は太目の注射針で、3、4日ごとに穿刺排膿してストレプトマイシン0.1～0.2gを1mlの生理食塩水に溶解して注入する。多くは2、3回で膿瘍は消退する。切開は不適であるが、誤って切開あるいは自潰した場合には1～2週間の抗生物質療法後に切開線を拡げて十分に搔爬あるいはリンパ節廓清術を行う。不適當な治療などによって慢性化した場合の腫脹リンパ節は抗生物質での治療は難しいのでリンパ節廓清術を行う。

VII. 予防対策

野兎病菌の感染力は極めて強く、粘膜部分や小さな引っかき傷、指のささくれはもとより健康な皮膚からも菌は侵入できる。発生地域では動物の死体を素手で扱わない。保菌動物を取り扱うときにはゴム手袋を着用する。誤って素手で触れてしまった場合には素早く石鹸を使って水で洗い流すか、消毒用エタノールに手を浸す。あるいは十分にエタノールをしみこませた綿で拭く。エタノール消毒によって菌は瞬時に死滅する。野兎病が疑われる検査材料はバイオセーフティ・レベル2の取り扱いが望ましく、また野兎病菌の培養にはレベル3が要求される。しかし、ヒトからヒトへの感染はないので患者の隔離は必要ない。

汚染材料は消却あるいはオートクレーブ滅菌する。汚染された壁や床などはエタノールかフェノールを十分に噴霧して消毒，器具類はオートクレーブか煮沸消毒する。

吸血性節足動物の活動する季節に発生地域に立ち入るときには，これらのムシの刺咬をさける工夫（防虫ネット，防虫スプレー）をする。マダニ類については実用化された忌避剤はないが，ロシアではマダニ防護服がダニ脳炎の野外調査に使用されることがある。

生ワクチンRV株が旧ソ連では広く使用され効果を上げてきた。現在ではこのワクチン株に改良が加えられたLVS株がある。

おわりに

国内における最近の野兔病は，1999年の千葉県の1例以後は2004年3月現在までに発生はない。

ただし，2001年の炭疽菌を使用したバイオテロリズムの発生に端を発して，野兔病菌もブルセラ菌などとともにテロに使用される可能性の高い微生物として注目されつつある。最近では，抗生物質の効能の欄に野兔病菌を記載する製薬・販売会社も現れるようになった。2002年には，アメリカ合衆国のペット動物収集・輸出施設でプレーリードッグの野兔病大量感染事件が発生し，同施設からのプレーリードッグ輸出先の1つであるわが国にも感染個体が入ってきた可能性が指摘された。幸いなことに，国内でペットとして飼育されているプレーリードッグで野兔病菌の感染が認められたものはこれまでのところ確認されていない。野兔病菌は野生動物間に維持されていることから，根絶は不可能に近いこと，そして最近の交通情勢の変化によって，現在では容易に海外から持ち込まれる機会が増加しつつあることなどから，発生の機会はいつでもあり得る疾患としてこれからも注意していく必要がある。