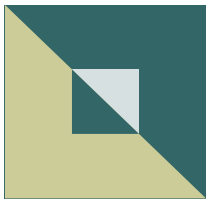




ニホンザルの 感染症について

「ニホンザル」バイオリソース(NBR)
プロジェクト(編)



医学研究用に使用されている霊長類は10数種を数えるが、中でもカニクイザル・アカゲザルは、国内外において基礎研究ばかりでなく薬効試験、安全性試験などの非臨床試験にも多く使用され、それに伴って疾病に関する情報やバックグラウンドデータも多く蓄積されている。また、その繁殖供給体制もコマーシャルベースで整備され、多くの需要に応じており、欧米、特に米国では公立の霊長類センターが実験用サル類の需要を満たす上で大きな役割を果たしている。

一方、ニホンザルに関しては、有害鳥獣として捕獲されたサルや、動物園のサル山や野猿公苑の余剰ザル等の入手が容易であったことから、「ニホンザル」バイオリソースプロジェクトの発足に至るまでは、実験用として安定した供給が可能なニホンザルの繁殖供給体制は確立されていなかった。このような事情や、実験用サル類の中で占める割合が低いこともあり、ニホンザルの感染症に関しては症例報告が主で、特体系的にまとめられた報告はない。

本冊子は、私どもNBRPが提供しているニホンザルを飼育管理していく上で注意が必要と思われる感染症について、限られた情報と経験を基にまとめたものである。加えて、ニホンザルでは発生の可能性は皆無といえるものの、サルで発生した時には獣医師の届出が必要なエボラ出血熱とマールブルグ病、温暖化に伴い今後日本でも発生の可能性が危惧されるマラリア、及びヒトでは撲滅宣言がされた天然痘の原因ウイルスと同属のサル痘ウイルスによるモンキーポックスについても補足として追記した。

脳科学研究の分野では、我が子、我が友のように何年にもわたって実験のパートナーとして付き合い合うことが多くあり、そのため、研究の成否はサル達が長く健康であることにかかっていると言っても過言ではない。しかし、当然のことながら、サル達も我々ヒトと同じように病気に罹ることがあり、それによって、しばらく実験を中止せざるを得ないこともある。それ故、普段からサル達の健康状態には注意を払い、病気のサインを見落とさないようにしなければならない。特に感染症は、当該のサルばかりでなく、周りのサル達にも病気を拡げることもあり得るので、より細心の注意と対応が求められる。その上、サルとヒトとは遺伝的に近縁であることから、共通する感染症、すなわち人獣共通感染症も多く、密接な関係を保ちながら実験を進める一方で、相互に感染症を拡げることのないよう万全を期さなければならないことは言うまでもない。

詳細な情報は専門書やマニュアル本から得ていただくこととして、本冊子が実際の研究現場に係る方々の参考になれば幸いである。

尚、本小冊子の作成に際しては、NBRP疾病検討委員会の諸先生及びニホンザルの飼育管理の専門家の方々から貴重なコメントをいただきました。深く感謝申し上げます。



1、ウイルス感染症

- (1) Bウイルス感染症
- (2) サルレトロウイルス感染症
- (3) サル水痘症
- (4) サルT細胞白血病
- (5) ウイルス性肝炎(A型肝炎、B型肝炎、E型肝炎)
- (6) 麻疹

2、細菌感染症

- (1) 結核
- (2) 細菌性赤痢
- (3) 仮性結核
- (4) サルモネラ症
- (5) キャンピロバクター症

3、原虫感染症

- (1) アメーバ赤痢
- (2) 腸管アメーバ類
- (3) バランチジウム症

4、蠕虫症

- (1) サル糞線虫症
- (2) 鞭虫症
- (3) 腸結節虫症
- (4) 胃虫症

5、その他、サル類において知っておくべき感染症

- (1) エボラ出血熱
- (2) マールブルグ出血熱
- (3) モンキーポックス
- (4) マラリア

6、感染予防上の注意事項

7、NBRの出荷基本検査項目と出荷基準

(1)Bウイルス感染症:4類感染症*(注)

病原体: *Cercopithecine herpesvirus 1* (Bウイルス)

Bウイルスは、1932年にサルからヒトへの感染が初めて確認された。以後、これまでにヒトでの感染・発症の事例は40例とも50例ともいわれ、初期の死亡率は70%を超えていた。最近では、1997年、アメリカのアトランタにあるヤーキース霊長類研究所において、アカゲザルの排泄物らしきものが目に入ったことにより、女性研究者がBウイルス感染症を発症して死亡した、という事例が知られている。この報告をきっかけに、フェイスシールドやN95マスク等の着用など、特にマカクサルの管理における個人防護具(PPE)のあり方は厳重になった

Bウイルス抗体保有率は、アジア産マカクサル、中でもカニクイザル、アカゲザルが高いとされていたが、近年の調査で、ニホンザルも飼育下のサルだけでなく、野生群でも高い抗体保有率を示す群れがあること(34%～約80%、http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/lac/macaque_B.html を参照)^{1)~3)}、及び群れのサルでは、加齢とともに抗体保有率が高くなっていくことが明らかにされた。その原因として、闘争によるケガ、交尾時の接触等が考えられている。一方で、Bウイルス抗体陽性の母親から生まれたコドモでも、生後6～12ヶ月以内に群から離す(母子分離)ことによって陰性個体として確保できることが明らかとなり、繁殖育成体制に生かされるようになっている。

サルでは通常無症状で、何らかのストレスや免疫抑制が加わると発症することもあるが症状は軽く、口唇や口腔粘膜に水疱や潰瘍が認められる程度とされている。しかしながら、40頭がBウイルスによる呼吸器障害を発症し、16頭が死亡したというボンネットモンキーでのアウトブレイクの事例もある⁴⁾。

ヒトが感染・発症すると症状は重く、無処置の場合致死率が高い。初期症状は、暴露後1～2日目に汚染部位やその周辺の皮膚の水疱や糜爛、膿疱、潰瘍、局所リンパ節の腫脹、発熱等であるが、特異的なものではなく、必ず認められるというものでもない。1～2週後には全身性の神経症状を伴った髄膜脳炎に進行する。最近では治療薬として抗ヘルペス薬(アシクロビル、ガンシクロビルなど)が用いられるようになり、高い救命効果が得られるようになってきた。

幸い、日本においては、サル及びヒトの発症例は確認されていない。

・対応マニュアル

- ①適切な個人防護具(フェイスシールド・N95マスクなど)着用の徹底
- ②受傷した時には、まず流水による徹底した洗浄(15分間)
- ③創傷部の消毒(傷の奥まで)
- ④ガーゼなどによる傷の保護
- ⑤産業医等、事情を知る医者で受診(ウイルス抗体検査・感染対策等)
- ⑥医者の指導に基づく経過観察

*(注):感染症法で定められた類型。分類の概要を18頁下段に示した。



(2)サルレトロウイルス(SRV)感染症:「血小板減少症」

病原体: Simian retrovirus (type4, 5)

ニホンザルの飼育施設において発症が見られた「血小板の著しい減少」を特徴とする流行性の疾患。臨床症状としては、紫斑(皮下出血)、不活発、泥状便、削瘦などを認め、特に血小板の減少が顕著になってからは、急激な経過をたどり死に至る。PCR検査、ウイルス分離、メタゲノム解析など様々な手法で解明が進められた結果、サルレトロウイルスが原因(もしくは誘因)であることが明らかになってきた。これまで2か所の施設で集団発生が認められているが、一方の施設では4型、もう一方では5型との関連が強く疑われ、一つの施設で両方の型の混在は確認されていない。サルレトロウイルスには1-7型の血清型の存在が知られており⁵⁾、本疾患の病原体として浮かび上がってきた4型はカニクイザルが、5型はアカゲザルが自然宿主であること⁶⁾、そして4型が確認された施設においてはカニクイザルと同室になった可能性のあるサルが、5型が確認された施設においてはアカゲザルと隣接して飼育されていたサルが初発であることが疑われた。このような経緯から、2つの施設での事例は、カニクイザル、アカゲザルからニホンザルへの異種間感染が始まりであったと推測されている。

治療薬として、SRVがRNAウイルスであることから、逆転写酵素阻害剤、インテグラーゼ阻害剤等が検討されているが、効果については未知である。

NBRとしてはこうした状況を考慮し、これまでにニホンザルを供給した研究機関に対して以下のように対応することを推奨している。

推奨

- 1、SRV抗体検査、SRV-PCR検査(DNA、RNA)の定期的実施
- 2、血小板数の定期的なモニタリング、減少個体はPCR検査を実施。
- 3、異種のマカクザルの同室飼育を原則避ける。
- 4、陽性個体が確認された場合は安全の確保を優先しつつ、可能な限り有効利用を検討する。
 - 1) 血中のウイルスRNA陽性(ヴィレミア)の個体は実験前、実験中に拘わらず安楽殺を推奨
 - 2) 血中のウイルスDNA陽性(プロウイルス陽性) and/or 抗体陽性個体については
 - ① できるだけ速やかに実験を終了させ、実験殺等の有効利用を図る。
 - ② それまでの期間は原則として隔離、もしくは最低限作業動線下流へ移動させ、他個体への感染リスクを低減する。
- 5、个人防护具(PPE)の着用、消毒の徹底(次亜塩素酸系消毒薬)

(3)サル水痘症

病原体: *Cercopithecine herpesvirus 9* (Simian varicella virus: SVV)

1989年から1890年にかけて、カニクイザルの飼育施設において、主症状がピンク～赤の直径2～10mmの全身から局所的に出現する発疹で、舌・口腔粘膜に水疱と糜爛や潰瘍を併発し、発疹が現れてから大半は5日以内に死亡するというヒト水痘様疾患のアウトブレイクが発生した。発症した個体は111頭、そのうち死亡した頭数は15頭で、未処置の場合の死亡率は68%に上ったとのことであった⁷⁾。

感染個体に対して抗ヘルペス薬の効果が認められ、更にウイルスも分離されて原因はヒト水痘ウイルスと共通抗原性を持つサル水痘ウイルスと同定された。

初期症状を見落とさず早期に治療を開始することで、治癒が期待されるという。また、先の飼育施設でのアウトブレイクは、新規にサルを導入後発生したのではなく、長く同じ個体を飼育していた部屋である日突然という形で発症を見たものである。このことから、SVVに感染しても即発症する個体ばかりでなく、不顕性感染となった個体が、ストレスや何らかのきっかけで免疫抑制状態に陥ることによって発症したことが発端と考えられている。

ニホンザルでも感染・発症例が少なからずあり、カニクイザル同様、処置が遅れると死亡率は高いことから、日常の観察と適切な早期対応が大切である。

ヒトには感染しないとされる。

(4)麻疹:5類感染症

病原体: Measles virus

1999年に韓国の動物園に輸入された53頭のニホンザルのうち、4ヶ月間に2～23日の経過で12頭が死亡した⁸⁾。播種性のサイトメガロウイルス(CMV)感染のような二次感染があり、他の免疫抑制状態下での状況に類似していたという。

麻疹(はしか)は、人間の社会では蔓延している疾患であるが、野生のサルは感染しておらず、新しい施設に導入後にヒトと接触したり、ウイルスを持っているサルから感染を受けることにより発症すると考えられ、これまでに何度もアウトブレイクが起きている。

症状は元気消失、下痢、皮膚炎等で、この動物園の罹患ザルでは、3頭に発作が、四肢不全麻痺が1頭で見られている。

麻疹はヒトやサル類において免疫不全を誘発することが知られており、はしかそのものの病状ばかりでなく、2次的な日和見感染にも注意を払う必要がある。

ヒトからサルへの感染を予防するため、実験や管理などでサルと接触する際には、本疾患に十分留意する。



(5)サルT細胞白血病/リンパ腫

病原体: Simian T-lymphotropic virus type 1 (サルTリンパ球向性ウイルス1型:STLV-1)

1980年代初め、京都大学の日沼博士らのグループにより、成人T細胞白血病(Adult T-cell Leukemia: ATL)の原因がレトロウイルスであることがつきとめられた⁹⁾。今日では、このウイルスはSTLV-1が偶発的にサルからヒトに感染し、ヒトに白血病を発症させるウイルスに変異したものと考えられている。これがヒトTリンパ球向性ウイルス1型(HTLV-1)である。

かつて、形態学、遺伝学、獣医臨床等様々な分野の研究者により、ニホンザルの地域変異に関する研究が精力的に進められていたころ、各地のニホンザルから抗ATLウイルス抗体が検出された。感染すれば何年後かは不定だが、白血病を発症するかもしれないことから、研究者の間で大問題となった。しかし、その後、サルのATLウイルスはヒトのATLウイルスと近縁であるものの、ヒトには病原性がほとんどないことが明らかにされた。

分類上、ヒトに感染するHTLV-1とサルや類人猿に感染するSTLV-1は、PTLV-1(Primate T-lymphotropic virus 1:霊長類Tリンパ球向性ウイルス1型)を構成するウイルスとなっている。また、日本に存在しているHTLV-1とSTLV-1とはPTLV群の中では遠い位置にあるとされる。

ニホンザルを対象にした研究では、抗体陽性率は年齢とともに上昇し、群れによってはオトナのサルで100%に達したとの報告¹⁰⁾もある。このことは、本ウイルスはBウイルスと同様、性行動によって感染が拡大することを示唆するものであり、主たる感染経路が母乳を介した母から子への垂直感染とされているHTLV-1とは異なる感染形態であるといえる。しかしながら、このような高い感染率にも拘らず、潜伏期間が長いために通常は発症に至らないこと及び腫瘍の発生率が非常に低いこと(<1%)から、ヒトのHTLV-1感染の病態モデルとはならないとされている。

以上のように、STLV-1はBウイルスのようにヒトに重篤な感染症を引き起こす危険がないこと、SVVやSRVのようにマカクサルでの致死的な発症事例がないことを考え合わせると、抗体陽性であるからといって、実験室への搬入や実験の対象から除外する必要性は低いと考えられる。

尚、マカクサルではないが、アメリカと旧ソ連の施設において、このウイルスが原因のリンパ腫がヒヒで発生している¹¹⁾。特に、旧ソ連の施設での事例は、アカゲザルからの異種間感染が発端で、多数のヒヒが発症している。

(6) ウイルス性肝炎: A型: 4類感染症、E型: 4類感染症

病原体: *Hepatitis A virus* (HAV), *Hepatitis B virus* (HBV), *Hepatitis E virus* (HEV)

- A型肝炎ウイルスは、中南米産のヨザルやコモンマーモセットをはじめ、アフリカ産のグリーンモンキーやヒヒ、そしてアジア産のマカクサルやラングールといったように、多くのサル類に感受性があるとされている。抗体の保有率を調査した研究では、マカクサルが11/17(64.7%)、ラングールが6/7(85.7%)、テナガザルが10/35(28.6%)、オランウータンが35/37(94.6%)というように、多種のサルが高率に抗体を保有していたことが報告¹²⁾されている。

自然感染例では、重篤な症状に至らずに治癒することも知られているが、新規に捕獲され導入されたサルは、馴化のストレスにより感受性が高く、急性もしくは慢性の肝臓疾患を形成することがある。

ウイルスは主に糞便、唾液などに排出されることから、サルの飼育管理者は、個人防護具等の使用により感染源となり得る糞便等から自身を防御すると共に、他のサル、ヒトへの感染の拡大についても十分に注意を払う必要がある。

ある施設でサル類を扱っていた飼育担当者の抗HAV抗体を調査したところ、陽性率は一般のヒトに比べて非常に高く、サルのケージ清掃時に糞便を含む飛沫を採りこんだことにより感染したことが疑われた。A型肝炎は、軽い場合では風邪のような症状だけで治まることもあり、多くの抗体陽性者は感染・発症したものの大事に至らず、幸いにも自然治癒していたのかもしれない。

- B型肝炎ウイルスについては旧世界ザルでの報告は少ないが、カニクイザルで軽度な肝炎を伴ったHBV様ウイルスの自然感染事例¹³⁾がある。また、肝臓へのダメージは認められないものの、実験的にヒトのHBVをアカゲザルに感染させることに成功したとの報告がある。そのため、サルから感染を受ける危険がある病原体として、感染源となる血液の扱いには注意する必要がある。

- E型肝炎ウイルスに関して20種のサル種から得た495サンプルについて実施された抗体の調査¹⁴⁾では、マカクサル4種の抗体保有率は、ニホンザルが84/232(36.2%)、カニクイザルが2/19(10.5%)、アカゲザルが3/83(3.6%)、台湾ザルが1/1(100%)で、日本において特にE型肝炎が蔓延しているわけでもないにも拘らず、ニホンザルの陽性率は高いものであった。

E型肝炎は糞便からウイルスが排泄されるためA型肝炎と同様経口感染が主たる感染ルートと考えられことから、感染を受けない、拡げないよう細心の注意を払って管理にあたる必要がある。



(1) 結核: 2類感染症

病原体: *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*

サル類を健康に飼育管理する上で、最も注意すべき感染症は結核である。理由は3つある。

- ①日本では今もって新規結核患者が毎年2万5千人ほど発生している現実的な感染症であり、しかも感染の形態が飛沫感染・空気感染ということから、特殊な場合を除きコンベンショナルな条件で飼育されているサル類は、常に感染の危険にさらされている。
- ②旧世界サル類は結核菌に感受性が高く、感染・発症すると早い経過で重症化し死に至る。
- ③感染・発症したサルは、同室のサルや管理者に対して感染源となり、二次感染、三次感染が起こり得る。

感染の有無の判定は、非特異反応の問題を指摘する研究者もいるが、多くの施設ではツベルクリン反応検査により行われている。検査には動物用ツベルクリン液(化血研)を2倍～4倍希釈し、眼瞼皮内に0.1mL((2000IU*～1000IU*))接種する(OIEは1500U以上を推奨)。予め判定基準(陰性、疑陽性、陽性)を定めておき、接種後24h、48h、72hの反応を総合して判定する。陽性と判定した個体は原則として安楽殺、疑陽性個体は隔離すると共に、2週間後に対側の眼瞼や毛を刈った腹部でツベルクリン反応検査を行い、疑陽性であれば陽性個体と同様安楽殺する。陰性であれば、その後、2週間間隔で3回以上ツベルクリン検査を継続して行う。更に、同室の個体についても2週間間隔で少なくとも3回ツベルクリン検査を行い、陰性が維持されていることを確認することが重要である。治療はバイオセーフティーの問題があることから原則として行わない。

結核に感染後ツベルクリン反応が陽転するまでに、ヒトでは4週間から8週を要するとされ¹⁵⁾、その点を考慮すると、検疫期間は8週間以上とすることが適切だと思われる。

ツベルクリン反応検査で陰性を確認した上で一時的に外部施設に出し、約2週間後に戻ってきた時点でツ検を行い、陰性を確認できたことから一般飼育に戻したところ、2～3ヶ月後に結核を発症して死亡したばかりでなく、既に10頭を超える同室のサル達にも拡げてしまっていた、という例がある。管理施設から一旦外部に出した場合には、時間の長短に拘わらず、改めて8週間という監視期間を念頭において扱わなければならない所以である。たった1日であっても、検査等のために外部に持ち出した場合には、その後8週間は厳重な管理下におく必要があるといえる。

結核については、ツベルクリン検査、X線画像所見、病原体の検出等により該当のサルもしくは死体が感染していると診断もしくは検案した場合、次項の細菌性赤痢と同様、獣医師は保健所に届出なければならない。

* : ヒト型由来ツベルクリンと牛型由来ツベルクリンの合計

(2)細菌性赤痢:3類感染症

病原体: *Shigella dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii*, *S. sonnei*

言うまでもなく人獣共通感染症であり、サルで発症もしくは検査で菌を検出したら、獣医師は保健所に届出なければならない。データは少し古いが、2005年～2009年の5年間における「細菌性赤痢のサル」の届出件数は、各年約30～50例、合計193例である¹⁶⁾。内訳はカニクイザル178頭、アカゲザル15頭で、ほとんどが業者施設での輸入検疫時に検出されたものである。検出された菌種の大半は*S. flexneri*で、全体の96%(193例)である。

かなり昔のことではあるが、実験用として輸入されるカニクイザルの赤痢菌の保有率が高かったし、かつてはペット、実験用に拘わらず検疫が義務付けられていなかったことから、外国から素通りで入ってきてペットにしていたカニクイザルから飼い主が赤痢に感染するという事例が相次いだこともあり、サルと赤痢はイメージとして結びつきやすい。

しかしながら、意外にもニホンザルにおける赤痢の報告は少なく、某大学において1988年から1990年の間で、95頭のニホンザルのうち11頭から*S. flexneri*が分離されたとの報告¹⁷⁾が、ニホンザルでは最初のようなものである。

野生のカニクイザルでは赤痢菌は認められず、出荷用施設に集められたところでヒトから感染するということを考慮すると、衛生状態の良い日本ではそのような可能性が低いことから、ニホンザルの赤痢感染に関する報告が少ないのも当然のことかもしれない。

治療、除菌にはニューキノロン系もしくはホスホマイシン(ホスミン)の5日間連続経口投与を行う。

(3)サルモネラ症:人獣共通感染症(サルでは腸チフス・パラチフスはない)

病原体: *Salomonella typhimurium*, *S. stanley*, etc.

ある飼育施設において、フィリピンから輸入した130頭のカニクイザルの検疫中に、30頭からサルモネラ菌(*S. typhimurium*:29, *S. stanley*:1)が分離され、うち、28頭が水溶性下痢、時には粘血便という腸炎の症状を呈し、うち7頭が発症後4～25日の間で死亡した、という事例報告がある。

ニホンザルではサルモネラ菌の分離や発症の報告はほとんどなく、野生下での感染事例も知られていないが、発症すれば上記カニクイザルのような致死的な事例が起こり得ることを考慮し、定期検査などでモニタリングをすることを推奨する。特にカニクイザルやアカゲザルなどのマカクサルと隣接飼育や同一フロアで飼育されていた経緯のあるニホンザルについては、感染リスクがあるものとして頻度や精度を高めてモニタリングをすることが望ましい。

無症状の個体についても除菌を行う必要がある。これまで効果があるとされてきたクロラムフェニコールに対する耐性菌の出現も知られていることから、下痢などの症状が見られた場合には、薬剤感受性試験を実施して適正な抗菌剤を使用する。

人獣共通感染症で、ヒトでは鶏卵を介した食中毒などが知られている。



(4) 仮性結核

病原体: *Yersinia pseudotuberculosis*

サル類は本菌に対して感受性が高く、欧米および日本において、多くの集団発生が報告されている。発症したサルの種類は多岐にわたり、宇根ら¹⁸⁾によると、日本では、ロリス科ショウガラゴ、サバナモンキー、スーテイマンガベ、ブラッザモンキー、パタスモンキー、マンドリル、クロザル、フサオマキザル、リスザル、シロテナガザル、フクロテナガザル、チンパンジー等で発症の事例がある。本菌の至適発育温度は28℃程度で、かつ4℃以下でも発育可能な低温発育性であることが特徴である。

ある施設において、寒さが厳しくなり始める11月頃になると、オープンエンクロージャーで管理されていたアフリカ産オナガザルの1種であるパタスモンキーで、激しい出血性・潰瘍性の下痢や全身諸臓器に結節状の膿瘍を形成する敗血症で急死する疾患が、何年も続けて発生した例が報告されている。当初、通常の培養条件では菌が発育せず起病菌が分らなかったため、謎の感染症として扱っていたが、その後、*Yersinia*に詳しい専門家のアドバイスにより、発育に適した条件を採り入れることで培養に成功し、「仮性結核」の原因菌である *Y. pseudotuberculosis*、及び *Y. enterocolitica* が検出された。

欧州では、ハトなどの糞に混じって排出されたこの *Y. enterocolitica* に汚染されたタンポポ等をヒトが生食することによって腸炎を発症することが知られている。同様に、ハトなどの糞とともに排出された原因菌が、上記したように低温発育性という条件に合った冬季では排泄後も生存増殖し、何らかの形でサルの口に入ることにより感染が成立すると考えられる。本疾患の発症が冬季に多いことはその事が要因であると思われる。特に、野外のケージに収容することがある施設では注意すべき疾患である。

マクロライド系以外の抗生物質に感受性があるとされるが、効果についての評価が定まっておらず、罹患ザルの状態を見ながら投与することが推奨されている。



(5) キャンピロバクター症: 人獣共通感染症

病原体: *Campylobacter jejuni*, *C. coli*, *C. fetus*

キャンピロバクターはヒトの感染性腸炎の原因となり、ビブリオ菌、サルモネラ菌、赤痢菌などと同様、ヒトでは重視すべき病原菌である。

サルでの実態に関する研究は少ないが、ニホンザルを含むマカクサルを主体に567頭のサルの糞便を対象にした分離調査¹⁹⁾では、陽性率は個別飼育が4.9%(16/328)、群飼育が21.8%(52/239)と比較的高く、特に群飼育は高率であった。分離菌の大半は*C. jejuni*である。陽性例の半数は軟便、1/4が下痢便、残る1/4が正常便という結果から、サルでも一部の個体で下痢を伴う腸炎が引き起こされることが示唆された。また、ニホンザルの陽性率は、野外ケージの飼育群が12.3%(18/146)で、対して室内飼育のヤクニホンザルのそれは64.9%(24/37)と非常に高率であった。

保菌している実験動物、愛玩動物との接触や、肉や卵など汚染食品の摂取がヒトの腸炎の原因となり得る人獣共通感染症であり、この調査における高い陽性率を併せ考えると、ニホンザルの飼育管理においては、適切なモニタリングと感染対策が求められる。

難治性の下痢が認められた場合には、他の原因となり得る細菌と共にキャンピロバクターの検査を行うことが望ましい。

治療にはテトラサイクリン、エリスロマイシンに感受性があるとされ、この報告でもそれらの抗菌剤の投与により、便状の改善が認められている。

急性胃拡張症候群(腹膨れ)は感染症?

・特徴

前日まで異常を認めず、朝死亡を確認することが多い

・剖検所見

胃内に多量の食物とガスが貯留(ガスザル)

・原因は・・・本当のところよく解っていない

クロストリジウムなど嫌気性菌による異常なガスの発生?

常在菌が何らかの誘因で多量のガス産生?

誘因として麻酔、拘束などのストレスが関係している?



(1) アメーバ赤痢: 5類感染症

病原体: *Entamoeba histolytica* (赤痢アメーバ)

アメーバ赤痢は *E. histolytica* の感染により引き起こされる水溶性粘血便(腸アメーバ症)を特徴とする疾患である。同原虫は、腸外アメーバ症(肝膿瘍)の原因ともなることからヒトでは重視すべき病原体である。したがって、研究機関によっては、本原虫の侵入を防ぐ立場から、赤痢アメーバに感染しているサルへの受入れを拒否している動物センターもある。ちなみに、アメーバ赤痢は五類感染症に指定されていて、ヒトで感染を認めた場合、診断した医師は7日以内に保健所に届け出なければならないことになっている。

厄介なことに、サルにおいて比較的感染率の高いものの非病原性の腸管アメーバである *E. disper* は、*E. histolytica* と形態が酷似していてほとんど区別がつかないことから、長く *histolytica* には病原性のあるものと非病原性のあるものがあると考えられてきた。しかしながら、近年の遺伝子検査技術の進歩によって両者を区別することが可能²⁰⁾ となり、別種であるとの認識が定着してきた。

生理学研究所では、顕微鏡による検査で赤痢アメーバ陽性とされたニホンザルの糞便のPCR検査を行ったところ、全て *E. disper* で、赤痢アメーバ(*E. histolytica*)は検出されなかった。この事例からも推測されるように、ニホンザルにおいては、赤痢アメーバと判定されている(きた)ものの多くは病原性のない別種の *E. disper* であり、アメーバ赤痢の原因である *E. histolytica* の感染は稀だと思われる。

万全を期して検疫時に赤痢アメーバの検査をするにこしたことはないが、誤った判断をしないため、赤痢アメーバ様シストが見つかった時には、PCR検査を実施して鑑別することが肝要である。

治療にはメトロニダゾール(フラジール)の経口投与が有効とされる。

(2) 腸管アメーバ類

病原体: *Entamoeba nuttalli*, *E. disper*, *E. chattoni*, *E. coli*

最近、上記2つのアメーバとも異なる病原アメーバである *E. nuttalli* がニホンザルから見つかっている。このアメーバを含めて、ニホンザルにおける腸管寄生アメーバの感染実態を明らかにするため、PCR法によって野生ニホンザル3群を調査²¹⁾ では、*E. nuttalli* の他、*E. chattoni*、*E. coli* が検出されているが、個体群により感染しているアメーバ類の比率は異なっている。一方、*E. histolytica* と *E. disper* はどの群の検体からも検出されていない。

(3) バランチジウム症: 人獣共通感染症

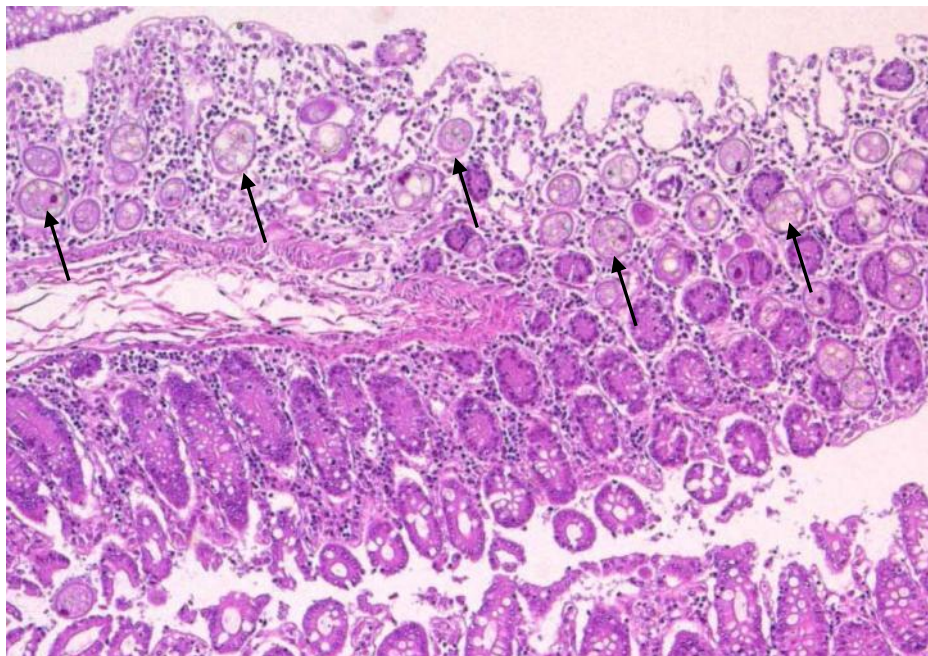
病原体: *Balantidium coli*

ヒトに寄生する唯一の繊毛虫で、赤痢様症状を呈して重症化することもある。一方、サルでは比較的感染が多く見られるにもかかわらず、病原性はほとんどないとされている。

しかしながら、昨年来大きな問題となったニホンザルの「血小板減少症」では、多くの個体で下痢がみられているが、それらの中で病理組織学的検査を実施した19例中3例で、バランチジウムが粘膜固有層に入り込み、病状を悪化させていることを疑わせる像が認められている。このことは、SRV感染により引き起こされた免疫不全が、バランチジウムの活性化を招いた結果であることを示唆するものである。

チンパンジーでもこれと同様な病理組織像が観察されたことがあり、サルでは比較的病原性が低いとされるバランチジウムではあるが、感染した動物の状態によっては病原性が顕在化することもあり、軽視できない人獣共通感染症だといえる。

多くの場合治療の必要はないが、本原虫が下痢や赤痢様症状の発現に係っていると考えられる時には、メトロニダゾールの経口投与による治療が有効とされている。



前: 摂南大学 奈良間功教授(現: 公益法人食品農医薬品安全性評価センター) 提供
矢印で示す他、多数のバランチジウムが粘膜固有層内に入り込んでいる



(1)サル糞線虫症

病原体: *Strongyloides fuelleborni*

野生ニホンザルではかなり高率で感染している。小腸上部に寄生する。この寄生虫が原因で発症することは稀とされるが、時に下痢症状が見られることもあるとされる。卵内容は新鮮便では分裂細胞であるが、古い便では既に仔虫にまで成熟している。感染は孵化した仔虫が皮膚から浸入することにより成立する(経皮感染)。

稀にヒトに感染することがあることから、虫卵を検出した場合には駆虫を推奨する。

イベルメクチン(アイボメック注「メリアル」)で駆虫効果あり。

(2)鞭虫症

病原体: *Trichuris trichiure*

野生ニホンザルで高率に感染が認められる。寄生部位は盲腸・結腸で、粘膜に頭部を挿入した状態で寄生している。新鮮便で観察される卵は樽状で両端に丸い蓋をした独特の形状をしており、容易に検出できる。多数寄生時には下痢の原因となる。

外部寄生虫を含め、多くの寄生虫に有効なイベルメクチンでも、良好な駆虫効果が認められないこともある。メベンダゾール(メベンダゾール錠100)、パモ酸ピランテル等の合剤(ドロンタールプラス錠)の長期(1~2週間)投与が有効とされる。

(3)腸結節虫症

病原体: *Oesophagostomum aculeatum*

野生ニホンザルで見られるが、感染率は他の寄生虫に比べて低い。盲腸・結腸に寄生する。卵は比較的大きく、内容は分裂した卵細胞で、犬の鉤虫卵に類似している。

イベルメクチンで駆虫効果あり。

(4)胃虫症

病原体: *Streptopharagus pigmentatus*

野生ニホンザルでは糞線虫と同様、高い感染率を示す。虫卵は小さく、ほとんどの場合仔虫が形成されている。胃虫と呼称されるが、胃だけでなく小腸にも寄生する。

ここに列記した寄生虫の中では唯一中間宿主(糞を食べる甲虫)を介して感染する。

イベルメクチンで駆虫効果あり。

サル類を取り扱う上で知っておくべき感染症

(1) エボラ出血熱：1類感染症

病原体：Ebola virus

1976年に最初の流行が起こり、最近は毎年のようにアフリカで流行している。最も病原性の強いザイル株で致死率は約80%。実験感染サルでも致死性的である。やや病原性の弱いスーダン株でも致死率50%。この株の実験感染ではサルは死亡しない。数回のザイルでの流行では、いずれも300～500名が感染・発症している。これら2種のエボラ出血熱はいずれもヒトが最初の感染・発症者で、未知のウイルス保有動物に接触したことによって感染したと考えられている。

1994年には、象牙海岸のタイ国立公園で死亡しているチンパンジーを解剖した1名が8日後に発病した(コートジボワール株)。また1996年には、ガボンでウイルスに感染したチンパンジーの肉を食用に用いたことからエボラ出血熱の流行が起こっている。

一方、1989年フィリピンからアメリカに輸入されたカニクイザルの検疫中に、極めて危険なエボラウイルスが見つかったとのニュースが全世界を駆け巡り、航空会社がサルの輸送を拒否するなど、研究機関ばかりでなくサルに係る機関全体を巻き込んでパニック状態となった。初発地の地名にちなんでエボラ・レストンと命名されたこのウイルスは、サルには致死性的であるが、その後の調査・研究からヒトでは感染はするものの発症することはない、ヒトに対する病原性はほとんどないと考えられるようになった。また、フィリピン産カニクイザルばかりでなく、広くアジアのサル類が抗体をもっていることが明らかになってきている。

下記のマールブルグ病と共に、サルで感染が確認された時には獣医師は保健所に届け出なければならない。しかしながら、輸出及び輸入時の法定検疫で両ウイルスを対象にした観察期間が設けられていることから、現実的には国内での発生の可能性はほとんどないと言ってよい。

(2) マールブルグ病(出血熱)：1類感染症

病原体：Marburg virus

1967年、ウガンダから輸入されたミドリザルから、マールブルク、フランクフルトベオグラードの各都市の実験室で同時に感染が拡がったのが最初で、当初は発生地から名を取ってフランクフルト・マールブルグ病と呼ばれた。その後散発しているが、エボラ出血熱のような大流行は起こっていない。二次感染の事例報告あり。患者は治癒後もしばらくウイルスを排出し続ける。

ヒトでの潜伏期間は3～10日で、発熱、頭痛、筋肉痛、皮膚や粘膜の発疹が初期にみられる。死亡率は約25%。サルへの実験感染では致死性的である。

最近では、2004年10月、アフリカ南西部のアンゴラのウイジェ州で発生している。



(3) モンキーポックス: 4類感染症

病原体: Monkeypox virus

中央-西アフリカに常在。2次感染し、天然痘ワクチン非接種人口が増加した現在、大きな流行をおこす危険性があるとされる。アフリカのサル種に比べてマカクサルは感受性が高い。常在地域では、チンパンジー-ヒト間の相互感染が起きていると考えられている。モンキーポックスと呼称されているが、自然宿主は齧歯類と考えられており、2003年にはアメリカで、アフリカオニネズミとの接触によって感染したと思われるプレーリードッグからヒトへの感染事故が発生している。ヒトが感染すると、天然痘と同じような症状を発症する。しかしながら、感染したヒトからヒトへの感染は稀とされている。

天然痘と交叉抗原性があり、種痘を受けていた場合には感染・発症はほとんどないと考えられているが、WHOが「天然痘根絶宣言」をした1980年以降、種痘を受けていない世代が増えつつあることから、注意を要する疾患といえる。

(4) サルマラリア: 4類感染症

病原体: *Plasmodium knowlesi*, *P. sp.*

自然感染しているサルではほとんど無症状。ヒトが感染した場合、ヒトマラリアより症状が重くなることもある。サルでの感染率は高く、過去の調査では、ある施設に導入したカニクイザル約30%が陽性だったとの報告がある。

ヒトの熱帯熱マラリア (*P. Falciparum*) は、今日にあっても毎年全世界で200万~300万人が死亡する。近年、先進諸国への持ち込みによる、いわゆる輸入マラリア症例が増加しており、我が国でも年間百数十件の報告がある。

ヒトマラリアは類人猿にも感染し、原虫を媒介する蚊は日本にも分布している。



IDWR (感染症情報センター発行) 2010年38号より転載

感染症予防上の注意事項

- (1) 手袋、フェイスシールド、マスク等防護具の着装
- (2) 咬傷、引っ掻き事故の防止のための確実なハンドリング、麻酔の実施
- (3) 取り扱いに習熟した者以外はサルを直接扱わない(扱わせない)。
- (4) サル由来の生体試料(血液等)、器具(注射針のリキャップ等)の慎重な取扱い
- (5) 応急手当のため下記の用品を施設の各所の常備しておく(セットにして準備しておくとう便利)。
 - ① 洗剤(デタージェント)
 - ② 消毒液(ヨード系: イソジン、ポピドンヨードなど)を準備する。
 - ③ 消毒液用の注射筒
 - ④ 滅菌ガーゼ+テープ
- (6) 受傷したら、直ちに傷口を流水で十分に洗浄する(傷口の手当てが不十分であることが多い)。次に、傷口の深い所までイソジンなどヨード系の消毒液を注ぎよく擦る。病原体に汚染された傷口の初期手当てが感染防止の重要なカギを握る。
- (7) 初期手当てを確実に行った後、産業医などの診察を受ける。

尚、ケガの時だけでなく、感染症が危惧される場合には、受診する際にサルに係る業務に従事していることを必ず伝えること。





基本検査(必須)

項目	出荷基準	備考
体重	特に基準を設けない	
外観検査	実験遂行に支障を来さない	事前に相談
ツベルクリン反応検査	陰性	
赤痢菌検査	陰性	
サルモネラ菌検査	陰性	
サル水痘ウイルス抗体検査	(—)判定	
Bウイルス検査	(—)判定、但しOD値は0.2未満とする	

尚、23年度の供給に関しては、サルレトロウイルス抗体・DNA-PCR検査(陽性時にはRT-PCR検査)を別途実施し、いずれも陰性の個体のみを出荷の対象とする。

感染症法(「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」)による感染症の類型。感染力と、罹患した場合の重篤性に基づいて分類されている。

- 1類感染症: 感染力、罹患した場合の重篤性等に基づく総合的な観点からみた危険性が、極めて高い感染症。
- 2類感染症: 感染力、罹患した場合の重篤性等に基づく総合的な観点からみた危険性が、高い感染症。
- 3類感染症: 感染力、罹患した場合の重篤性等に基づく総合的な観点からみた危険性は、高くないが、特定の職業への就業によって感染症の集団発生を起し得る感染症。
- 4類感染症: 動物、飲食物等の物件を介して人に感染し、国民の健康に影響を与える感染症。
- 5類感染症: 国が感染症発生動向調査を行い、その結果等に基づいて必要な情報を一般国民や医療関係者に提供・公開していくことによって、発生・拡大を防止すべき感染症。

- 1) 国立大学動物実験施設協議会・バイオハザード対策小委員会（1999）、Bウイルス抗体調査結果について。
- 2) 光永総子、中村 伸（2006）、ニホンザルにおけるBウイルスの自然感染率。第22回日本霊長類学会大会抄録集、p.38。
- 3) Sato H, Arikawa J, Furuya M, Kitoh J, Mannen K, Nishimune Y, Ohsawa K, Serikawa T, Shibahara T, Watanabe Y, Yagami K, Yamamoto H, Yoshikawa Y（1998） Prevalence of Herpes B Virus Antibody in Nonhuman Primates reared at the National University of Japan. *Exp. Animals*, 47(3) : 199-202.
- 4) 山内一也（1995）、Bウイルス感染（1）。人獣共通感染症連続講座 第2回。
- 5) Jayashree S. Nandi, Sonia Van Dooren, Anil K. Chhangani, Sunder Mal Mohnot（2006）, New simian *b* retroviruses from rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) and langurs (*Semnopithecus entellus*) from Rajasthan, India. *Virus Genes* 33:107–116.
- 6) Maja A. Sommerfelt（1999）, Retrovirus receptors. *Journal of General Virology* 80:3049-3069.
- 7) 高坂精夫（1990）、カニクイザル繁殖コロニーにおけるサル水痘様ヘルペスウイルス感染症の集団発生：臨床症状と発生状況。TPC news Vol. 9（2）：4-5
- 8) Y. K. CHOI, M. A. SIMON, D. Y. KIM, B. I. YOO N, S. W. KWON, K. W. LEE, I. B. SEO, AND D. Y. KIM（1999）, Fatal Measles Virus Infection in Japanese Macaques (*Macaca fuscata*). *Vet Pathol* 36:594-600.
- 9) Hinuma Y, Nagata K, Hanaoka M, Nakai M, Matsumoto T, Kinoshita KI, Shirakawa S, Miyoshi I（1981）. Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 78(10):6476-80.
- 10) 山本太郎、江口克之、大沢一貴（2009）、ニホンザルにおけるSTLV-1感染状況に関する分子疫学的研究。京都大学霊長類研究所 年報、Vol. 40 : 149-150
- 11) Murray B. Gardner and Paul A. Luciw（2008）, Macaque Models of Human Infectious Disease. *ILAR Journal* 49（2） : 220-255
- 12) Pattaratida Sa-nguanmoo , Nuchanart Thawornsuk, Pornpimol Rianthavorn, Angkana Sommanustweechai, Parntep Ratanakorn, Yong Poovorawan（2010） High prevalence of antibodies against hepatitis A virus among captive nonhuman Primates. *Primates* 51 : 167–170



- 13) Kornegay RW, Giddens VVE Jr, Van Hoosier GL Jr, Morton WR (1985), Subacute nonsuppurative hepatitis associated with hepatitis B virus infection in two cynomolgus monkeys. *Lab Anim Sci* 35(4) : 400-4
- 14) Makoto Hirano, Xin Ding, Huy Thien-Tuan Trail, Tian-Cheng Lil, Naokazu Takeda, Tetsutaro Sata, Shin Nakamura and Kenji Abe (2003), Prevalence of Antibody against Hepatitis E Virus in Various Species of Non-Human Primates: Evidence of Widespread Infection in Japanese Monkeys (*Macaca fuscata*). *Jpn J Infect Dis* 56 : 8-11
- 15) 日本結核病学会教育委員会 (1997)、結核症の基礎知識。結核 72 (9) : 523-545
- 16) 感染症法に基づき獣医師より届け出られた「細菌性赤痢のサル」の報告状況 (2009)。 *Infectious Agents Surveillance Report (IASR)* 30 : 317-319
- 17) 千田俊雄、岡村 登、谷口博一、本藤 良 (1993)、ニホンザルから分離された赤痢菌の性状。感染症学雑誌 67 (6) : 524-7
- 18) 宇根有美、磯部杏子、馬場智成、林谷秀樹、野村靖男 (2003) リスザルのエルシニア症 (*Yersinia pseudotuberculosis* 感染症)。日本野生動物医学会雑誌 8 (1) 19-26
- 19) 金城俊夫、坂井智恵、市川 隆、源 宣之、松林伸子、松林清明 (1986)、サル糞便からのカンピロバクターの分離。岐阜大農研報 51:207-217
- 20) 阿部仁一郎、木俣 勲、井関 基弘 (2002)、赤痢アメーバ *Entamoeba histolytica* と *Entamoeba dispar* の鑑別診断における Multiplex-PCR 法の有用性。感染症学雑誌 76 : 921-927
- 21) H. TACHIBANA, T. YANAGI, A. AKATSUKA, S. KOBAYASI, H. KANBARA and V. TSUTSUMI (2009), *Entamoeba nuttalli* from captive Japanese macaques. *Parasitology* 136 : 1169-1177





発行日： 2012年4月6日

発行：ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」