

獣医学からみたダニ媒介性疾患

猪熊 壽¹

要 約

獣医学では対象とする動物の種類が非常に幅広いため、対象となる病原体も多様性に富んでいる。ダニ媒介性疾患も同様であり、医学領域で知られている以上に多種多様な病原体が獣医学分野では問題になっている。また動物は自身が病気を発症しなくとも、保菌動物、あるいは人間の生活環境にダニを持ち込むという点で、ダニ媒介性疾患の伝播に重要な役割を果たしている。ここでは日本の獣医学領域で発生のある、あるいは今後問題になるとと思われるダニ媒介性疾患、中でもバベシア、エールリヒアおよびリケッチアを中心にその病原体の多様性を紹介するとともに、新興感染症として動物由来感染症になりうる病原体の存在についても概説する。

キーワード：動物，ダニ媒介性疾患，多様性，人獣共通感染症，獣医学

動物だけに病気を引き起こす感染症は概して知名度が低いですが、動物由来で人にも病原性を示すものになると知名度および注目度は急速に上昇する。たとえば近年話題になることの多い牛海綿状脳症(BSE)、高病原性インフルエンザ、重症急性呼吸器症候群(SARS)などがその典型である。ダニ媒介性疾患についても同様のことが当てはまり、医学領域ではライム病、日本紅斑熱、野兎病、ダニ媒介性脳炎、*Babesia microti*感染症などは良く知られているが、動物だけにしか病原性を示さないものは獣医学領域でしか知られていないことが多い。獣医学では対象とする動物の種類が野生動物から家畜に至るまで非常に幅広く、対象となる病原体の多様性も実に豊富であり、病原性の強弱に関係なく、生物学的観点からの純粋な研究材料としての興味も尽きない。また動物によっては感染しても症状を示さず、宿主というよりもむしろ保菌動物として重要な場合もある。本稿では医学関係では話題になりにくいですが、わが国の獣医学分野において問題になっているダニ媒介性疾患とその病原体の多様性を紹介するとともに、新興感染症として動物由来感染症になりうる病原体の存在について、バベシア、エールリヒアおよびリケッチアを中心に述べることにしたい。

バベシア症

バベシア症はバベシア原虫の赤血球寄生によるダニ媒介性疾患であり、発熱、溶血性貧血を中心とした症状を呈する。わが国には既出の*Babesia microti*のほか

に、犬と牛のバベシア症が知られている。

1. 犬のバベシア(図1)

我が国には犬のバベシア症を引き起こす2種のバベシア*B. gibsoni*および*B. canis*が存在し、*B. gibsoni*は*B. canis*に比べて一般的に病原性が強い。*B. gibsoni*はアジアおよび米国に分布し、日本では主として沖縄、九州、中四国、近畿、中部など西日本に常在しているほか、闘犬を中心に東日本でも発生が報告されている(Miyama et al., 2005)。*B. gibsoni*のベクターは、フタトゲチマダニ、ツリガネチマダニ、ヤマトマダニ、クリイロコイタマダニである。また感染血液の輸血などによっても感染がおこる。バベシア原虫は赤血球内で複製し、血管内溶血性貧血を引き起こす。またバベシア原虫感染により感染血球のみならず、正常赤血球膜表面も酸化障害を受けるため、変化した赤血球膜抗原に対する免疫反応が惹起され、溶血性貧血が悪化する。このため末梢血のバベシア感染率が低い場合でも溶血性貧血が著しく進行する症例がよくみられる。病気の重篤さはバベシアと宿主の感受性(犬の品種)や免疫状態(併発症、ストレス、投薬)とのバランスに依存する。甚急性の場合、食欲不振、衰弱の後、ショックまたは昏睡状態に陥り死亡することもあり、また急性症は臨床上ももっともよく遭遇するタイプであり、溶血性貧血と発熱が起こり、それにより粘膜蒼白、頻脈、頻呼吸、抑鬱、食欲不振または衰弱となる。黄疸、点状出血および肝脾腫大を呈することもある(猪熊, 2005)。

いっぽう*B. canis*は熱帯から温帯にかけて世界中に分

¹帯広畜産大学畜産学部獣医学科家畜内科学分野

布しており、我が国には沖縄県を中心に亜種*B. canis vogeli*が常在している(Inokuma et al., 2004 b). *B. canis*のベクターはクリイロコイタマダニである。日本に常在する亜種*B. canis vogeli*の病原性は弱く、多くは不顕性感染である。なお欧米に分布する亜種*B. canis rossi*の病原性は強く、重度の溶血性貧血、発熱、脾腫、暗褐色尿、黄疸などを呈する。

確定診断は薄層血液塗抹上の赤血球中に虫体を証明することにより行われる。重度の溶血性貧血があっても末梢血への原虫出現率が低く、診断が困難な場合があり、このような場合には免疫介在性溶血性貧血と仮診断されてステロイドが投与された後、末梢血に原虫が出現する。PCR法は感度の高い病原体の検出法であり、薄層血液塗抹上に虫体が観察されない場合でも、原虫DNAを検出することができ、鑑別診断に利用される。犬の*B. gibsoni*感染症に対してはジミナゼンが用いられることが多いが、小脳出血による神経症状、肝障害、腎障害、疼痛などの副作用があり、その使用には注意を要する。メトロニダゾール、クリンダマイシン、トリメトプリム-スルファジアジン合剤も*B. gibsoni*感染症に対して用いられるが、その臨床的効果は確立されていない。

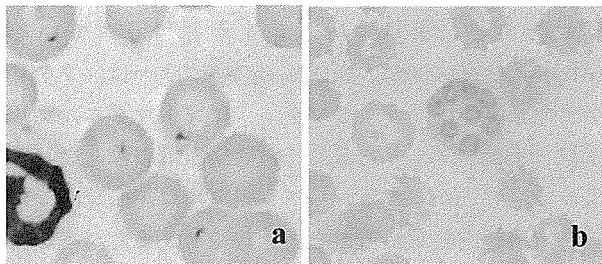


図1 日本の犬の末梢血赤血球に寄生がみられるバベシア原虫
(A) *B. gibsoni* (山口県の犬) (B) *B. canis* (沖縄県の犬).

2. 牛のバベシア(図2)

牛のバベシアとしては*Babesia bigemina*および*Babesia bovis*が世界的に分布しており、ベクターはともにオウシマダニである。わが国でもベクターの分布に沿って南西諸島を中心とした地域に両病原体が分布していたが、日本ではどちらの感染症も家畜伝染病予防法の定める法定伝染病であり、発生した場合には陽性地域からの牛の移動が制限されるなど経済的被害が大きい。このため畜産関係者によるベクターおよび病原体の清浄化が維持されており、長年発生報告がない。

*B. bigemina*感染症はダニ熱とよばれ、牛に発熱(40~42℃)、貧血、黄疸、血色素尿症などを起こす(杉本, 2002)。清浄地域からの導入牛では死亡率は50-

90%である。成ダニが感染して、経卵巣発育により若ダニが牛に媒介する。いっぽう*B. bovis*感染症は別名アルゼンチナ病と呼ばれている。発熱(40~42℃)、貧血、黄疸、血色素尿のほか、脳毛細血管の栓塞による神経症状(流涎、興奮、麻痺)を呈することがある(脳性バベシア)。成ダニが感染して、経卵巣発育により幼ダニが牛に媒介する。

沖縄県を除く全国各地の牛では、大型の*Babesia ovata*が感染している。フタトゲチマダニの幼ダニおよび若ダニが媒介し、牛の赤血球に感染する。*B. ovata*単独での牛に対する病原性は弱いですが、貧血、発熱、黄疸、血色素尿などを起こすことがあり、とくに他の病原体、タイレリア原虫またはアナプラズマとの混合感染によって重度の症状をもたらすことがある。また牛ではバベシア近縁のタイレリアが赤血球寄生原虫として知られている。フタトゲチマダニが主なベクターであり、日本全国の放牧牛に発生がみられる。これも一般的に病原性は弱いですが、急性の貧血、心悸亢進、呼吸速迫、元気食欲不振、起立歩行困難等の症状を起こし、死亡例も報告されている。

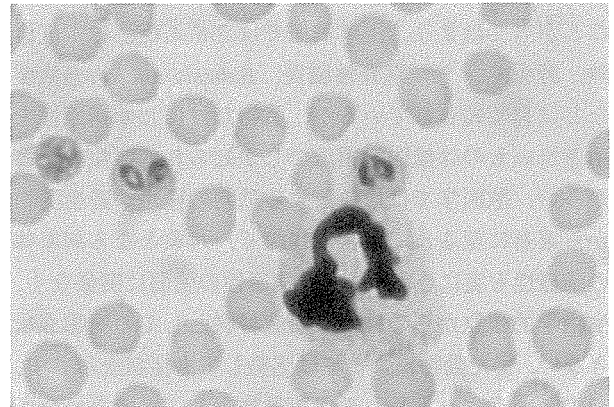


図2 牛末梢血赤血球に寄生する*Babesia bigemina*(オーストラリアの牛)

3. 新しいバベシア(図3)

著者らは、全国の犬から採取したマダニを材料にポリメラーゼ・チェーンリアクション(PCR)と遺伝子解析を用いてバベシアの疫学調査を実施したが、その過程においてこれまでわが国では認められたことのないバベシアの遺伝子断片を検出した(Inokuma et al. 2003)。

材料にしたマダニは、全国47都道府県の105動物病院に来院した犬1221頭から得られた4122個体の中から病原体検索のために選択したものである(Shimada et al., 2003)。マダニはエタノール・グリセロール液に浸潤保存し、形態学的に同定された後、各犬から最低1個体のマダニを選択しDNAを抽出した。マダニの選択

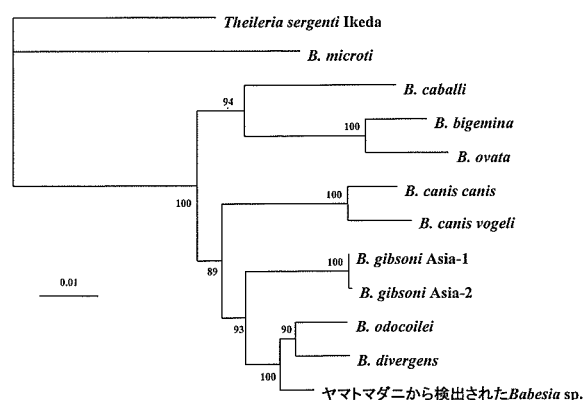


図3 犬に寄生していたマダニから検出されたバベシアと既知バベシア種の18S rRNA遺伝子配列比較
秋田県および福井県のヤマトマダニから検出された3検体については、遺伝子配列が*B. divergens*または*B. odocoilei*に近縁であるものの、新種の可能性が示唆された。

に当たっては吸血の程度が大きいもの、とくに成ダニと若ダニを優先した。18S rRNA遺伝子配列に基づくバベシア属特異的プライマーを用いたPCRによりスクリーニングを行った。陽性検体についてはPCR産物のダイレクト・シーケンシングを行い感染種の同定を行った。

スクリーニングPCR陽性検体の遺伝子解析の結果、遺伝子配列が既知の犬バベシア種とは異なるものが3検体検出された。これらは秋田県および福井県のヤマトマダニから検出されたもので、*B. odocoilei*および*B. divergens*との相関性が高かった。さらに長い18S rRNA遺伝子配列(約1700bp)の塩基配列を決定したところ、3検体とも100%同一の配列であり、*B. odocoilei*(U16369)および*B. divergens*(U16370)との相関性はそれぞれ97.7%と97.6%を示した。

秋田県の犬の1頭からは複数のヤマトマダニが回収されており、これらのマダニについても追加で検査したが、バベシアは検出されなかった。このことから新しく検出されたバベシアは犬ではなく、ヤマトマダニに関連している可能性が考えられた。*B. odocoilei*は北米のオジロジカに感染し、病原性は弱く、ベクターは*Ixodes scapularis*である(Holman et al., 2000; Waldrup et al., 1990)。また*B. divergens*は中程度の病原性を有する牛と羊のバベシアで欧州に分布し、*Ixodes ricinus*により媒介される(Kjemtrup et al., 2000)。なお欧州では*B. divergens*の人への感染例も報告されている。今後、新しいバベシアのベクター、宿主、分布等を確認する必要があるとともに、本バベシアの人と動物への感染に注意する必要があると思われる。なお、ごく最近では北海道の野生化アライグマからバベシア遺伝子断片を検出し、ヤマトマダニ由来バベシアともっとも相関

性が高かったことを報告している(第140回日本獣医学会学術集会)。

エールリツヒア感染症

エールリツヒア感染症の原因は*Ehrlichia*、*Anaplasma*または*Neorickettsia*属の病原体である。エールリツヒア感染症は従来、主として獣医学領域で重要な感染症と考えられていたが、1990年代になって人に感染するものも含めて次々と新しいエールリツヒア病原体が分離され、人と動物の両者にとって重要な新興再興感染症のひとつとして注目されるようになった。エールリツヒアの感染には通常ベクターとしてマダニまたは水棲動物、および保菌者として野生哺乳動物が関与している(表1)。

わが国では、既に半世紀前に人に感染する世界で最初のエールリツヒアとして*Neorickettsia (Ehrlichia) sennetsu*が報告されていたが、その後国内では牛赤血球に感染する*Anaplasma marginale*および*A. centrale*のほかにエールリツヒア類の感染症例報告はなかった。このため国内ではあまり知られている病気ではないが、欧米では獣医学領域でも犬の*Ehrlichia canis*感染症、牛のカウドリア症、馬のポトマック熱などは重要かつ普通に遭遇する重要な疾病として獣医学の教科書に記載されている。また近年国内でげっ歯類に病原性を示す*Ehrlichia muris*およびヤマトマダニ由来*Ehrlichia*が分離されている。

1. 犬のエールリツヒア

犬に対して病原性を有する病原体としては、*Ehrlichia canis*のほかに*E. chaffeensis*、*E. ewingii*、*A. platys*、*A. phagocytophilum*、*N. helminthoeca*、*N. risticii*が知られている。*E. canis*は犬と猫、*E. ewingii*、*A. platys*、*N. helminthoeca*は犬、*A. phagocytophilum*は犬、馬、牛、人、*E. chaffeensis*は人と犬で発生報告がある。世界中の犬に最も広く分布しているのは*E. canis*と*A. platys*である。

E. canis(図4)：*E. canis*感染症は1935年アルジェリアで最初の報告がされて以来、ベクターであるクリイロコイタマダニの広範囲な分布に伴い、世界中の犬で発生報告がある。クリイロコイタマダニは、日本では沖縄県の犬に最も優勢に寄生する種であり、本州でも散見されている。しかしこれまでわが国の土着の犬で*E. canis*感染症発生報告はなく、飼主とともに外国から帰国した犬での症例報告のみである(Suto et al., 2001)。

クリイロコイタマダニによる病原体媒介は経發育感染であり、感染マダニが宿主から吸血する際に病原体が宿主体内に侵入する。*E. canis*は、感染後リンパ節、

表1 Ehrlichia, Anaplasma, Neorickettsia属病原体の宿主, ベクター, 保菌動物および地理的分布

病原体	宿主	ベクター	保菌動物	地理的分布
(1) Ehrlichia				
<i>E. canis</i>	犬 (猫?)	<i>R. sanguineus</i>	犬	世界中
<i>E. chaffeensis</i>	人 (犬, 山羊)	<i>A. americanum</i>	オジロジカ	米国
<i>E. ewingii</i>	犬	<i>A. americanum</i>		米国
<i>E. ruminantium</i>	反芻動物	<i>Amblyomma</i> spp.		アフリカ
<i>E. muris</i>	鼠	<i>H. flava</i>		日本
New monocytic Ehrlichia	不明	<i>Ixodes ovatus</i>		日本
(2) Anaplasma				
<i>A. phagocytophilum</i>	反芻動物 馬, 人	<i>I. ricinus</i> (欧州) <i>I. scapularis</i> (米国)	鼠	欧州 米国
<i>A. platys</i>	犬	<i>R. sanguineus</i> ?	犬	世界中
<i>A. marginale</i>	反芻動物	<i>D. andersoni</i> ,	牛, 鹿	世界中
<i>A. centrale</i>	反芻動物			世界中
(3) Neorickettsia				
<i>N. risticii</i>	馬, 犬	吸虫	淡水貝類	米国, 欧州
<i>N. helminthoeca</i>	犬科動物	吸虫	淡水貝類	米国, 欧州

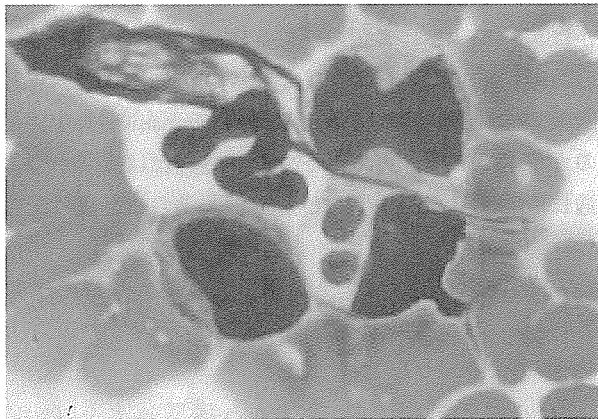


図4 Ehrlichia canis感染症例の末梢血単球にみられた桑実胚

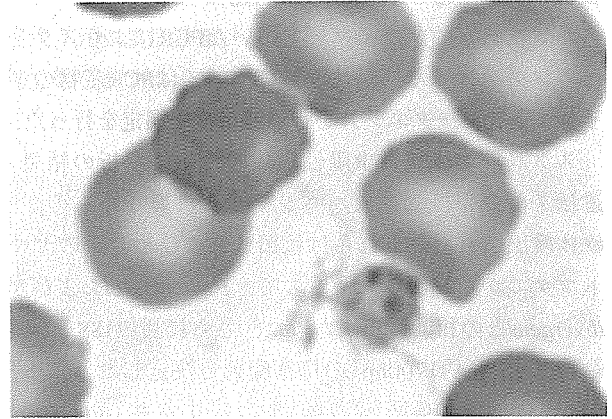


図5 沖縄県の犬の末梢血にみられたA. platysのInclusion

脾臓, 肝臓内の食細胞系および骨髄内の単核球細胞質内で増殖し, これらの臓器の腫大と骨髄抑制(血小板減少, 白血球減少, 貧血)などの臨床症状を生じる(Harrus, 1999). 末梢血塗抹ギムザ染色標本の観察により特徴的な桑実胚(Morula)が単球内に検出されることがある. 血清学的診断法としては*E. canis*持続感染細胞を抗原とした間接蛍光抗体法が広く用いられているが, 日本国内にも生息する近縁の*Ehrlichia*属病原体との交叉反応があるため, 低い抗体価の場合には診断が困難である(Watanabe et al., 2004). 治療はテトラサイクリンおよびドキシサイクリンが有効である.

Anaplasma platys (図5): *A. platys*もベクターと考えられているクリイロコイタマダニの分布に伴い世界中に広く分布している. 日本では犬の*A. platys*感染症の症例報告はないが, 国内各地の犬やマダニから*A. platys*が検出されている(Inokuma et al., 2003). 沖縄県の犬と

クリイロコイタマダニからは, 血小板に寄生する病原体も確認されている(Inokuma et al., 2002).

*A. platys*は宿主体内侵入後, 血小板に感染し増殖する. 感染犬は通常無症状であるが, 重度の血小板減少と出血傾向を呈することがある. 血小板減少症は感染血小板に対する抗体産生によりが生じると考えられている. 血小板減少症は1から2週間間隔で繰り返し起こるため, 本感染症は別名「犬周期性感染性血小板減少症」とよばれる. 血小板減少症のほか, 開腹手術後の予期せぬ出血および血腫, 貧血, ぶどう膜炎の発生などが報告されている(Hoskins, 1991). 持続感染細胞がないため血清学的診断が困難であり, 診断にはPCRが用いられることが多い. 治療にはテトラサイクリンおよびドキシサイクリンが有効である.

その他の犬のエールリッヒア: *E. chaffeensis*は人の単球に感染する病原体で(ヒト単球性エールリッヒア

症), ベクター *Amblyomma americanum* の分布にあわせて, 主として米国内で患者が報告されている。人ではインフルエンザ様の症状(発熱, 頭痛, 筋肉痛)のほか, 悪心, 嘔吐, 下痢などの消化器症状および咳などの呼吸器症状が報告されている (Olano & Walker, 2002)。人以外にも犬に対する病原性, および保菌動物としての犬および野生の鹿が重要な役割を果たしていることが推測されている (Dawson, 1992)。

最近, 韓国では急性熱性疾患の患者の抗体調査と遺伝子検査の結果から *E. chaffeensis* 感染患者の存在が報告されており, またシュルツェマダニから病原体遺伝子が検出されている (Kim et al., 2003)。中国でも *E. chaffeensis* 遺伝子がタカサゴキララマダニおよびイエンチマダニから検出された (Cao et al., 2000)。わが国では人と動物を含めて *E. chaffeensis* の存在は認められていないが, シュルツェマダニ, タカサゴキララマダニおよびイエンチマダニは国内に生息しているため, 日本国内での今後の調査および患者の発生には注意が必要である。

2. 牛のエールリヒア

牛に感染して病原性を示すエールリヒアとしては *Ehrlichia ruminantium*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Anaplasma bovis*, *Anaplasma marginale*, *Anaplasma centrale* があるが, わが国で発生の認められるのは赤血球寄生性の *A. marginale* と *A. centrale* だけである。なお, ごく最近 *A. phagocytophilum* と *A. bovis* の遺伝子断片がニホンジカとマダニから検出された (Kawahara et al. 2006; Ohashi et al. 2005)。

A. marginale および *A. centrale* 感染症: 両病原体は牛, 水牛および野生の牛科動物の赤血球に感染する。感染した *A. marginale* の70%以上が赤血球の辺縁に観察されることから *marginale* の学名があり, *A. centrale* が赤血球の中央部に存在するのと対照的である。マダニのほか, アブ, サシバエ, カなどの吸血節足動物が生物学的あるいは機械的に病原体を伝播することが知られている。宿主体内に侵入した *A. marginale* は成熟赤血球内で増殖と放出を繰り返し, 次々に新しい赤血球が侵されていくため重篤な溶血性貧血に関連した臨床症状が生じる。元気食欲不振, 虚弱, 発熱, 要力呼吸, 脱水, 便秘, 黄疸, 流産などがみられ, 死亡することもある (Wanduragala & Rictic, 1993)。 *A. marginale* 感染症は日本では牛の法定伝染病であり現在では発生がない。牛では他に近縁の *A. centrale* が全国の牛に分布しているが, 病原性は概して弱く, ほとんどの場合治療対象にならない。

A. phagocytophilum: 反芻動物の *A. phagocytophilum*

感染症は最近まで, 欧州における *E. phagocytophila* 感染症として知られており, 別名, 放牧熱 (pasture fever) またはダニ熱 (tick-borne fever) とよばれている。牛のほか, めん羊, 山羊, 鹿などの反芻獣の顆粒球に感染する。臨床症状は発熱 (40.2-41.7°C), 元気食欲など一般状態の低下, 泌乳量の減少, 成長率の低下, 妊娠後期の流産などが主である。発咳および鼻汁排出などの呼吸器症状がみられることもある。死亡率は低いが二次感染が起りやすく, また重症化の原因となる (Pusterla & Braun, 1997)。 *E. phagocytophila* 感染症はヒト顆粒球性エールリヒア (HGE) および馬のエールリヒア症病原体 (*E. equi*) と同一因子であることがわかり, 現在ではすべて *A. phagocytophilum* 感染症と総称される (Dumler et al., 2001)。ベクターは米国では *I. scapularis* および *I. pacificus*, また欧州では *I. ricinus* である。

最近, *A. phagocytophila* の遺伝子断片が, 中国のシュルツェマダニ, 韓国のフタトゲチマダニとシュルツェマダニから検出された (Cao, 2003; Kim, 2003)。また韓国では *A. phagocytophila* 感染患者も報告されている (Heo et al., 2002)。わが国でもごく最近北海道および島根県のニホンジカ, および本州のシュルツェマダニとヤマトマダニから遺伝子断片が検出されており, 患者または感染動物の発生が予想される (Kawahara et al., 2006; Ohashi et al., 2005)。

3. げっ歯類のエールリヒア (Kawahara et al., 1993, Shibata et al., 2000)

E. muris は全国的に分布していると考えられており, ベクターはキチマダニある。キチマダニは広範囲の動物種に寄生するマダニである。血清疫学調査から人をはじめ, 鹿, 猪, 熊, 猿などの野生動物や犬からも抗体が検出されているが, マウス以外の動物に対する病原性は不明である。交叉反応により, 犬の *E. canis* 抗体検査の結果に影響を及ぼしうる (Watanabe et al., 2004)。いっぽうヤマトマダニから分離されたマウス致死性感染性因子も交叉反応により *E. canis* 抗体検査の結果に影響を及ぼしうる。犬への実験感染の結果, 一過性の血小板減少症などを示すのみで, 病原性は非常に弱いことが明らかとなった (Watanabe et al., 2006)。

4. その他のエールリヒア (図6)

最近, 北海道のヤマトマダニおよび伊豆七島のドブネズミ (*Rattus norvegicus*) から, *Ehrlichia* と *Anaplasma* の中間に位置する新しい *Anaplasmataceae* 遺伝子 (IS58 と TK4456) が検出されており, *Neoehrlichia* の名称が提唱されている (Kawahara et al., 2004)。

また, バベシアの項目で述べたように, 著者らは全国の犬から採取したマダニを材料にPCRと塩基配列解

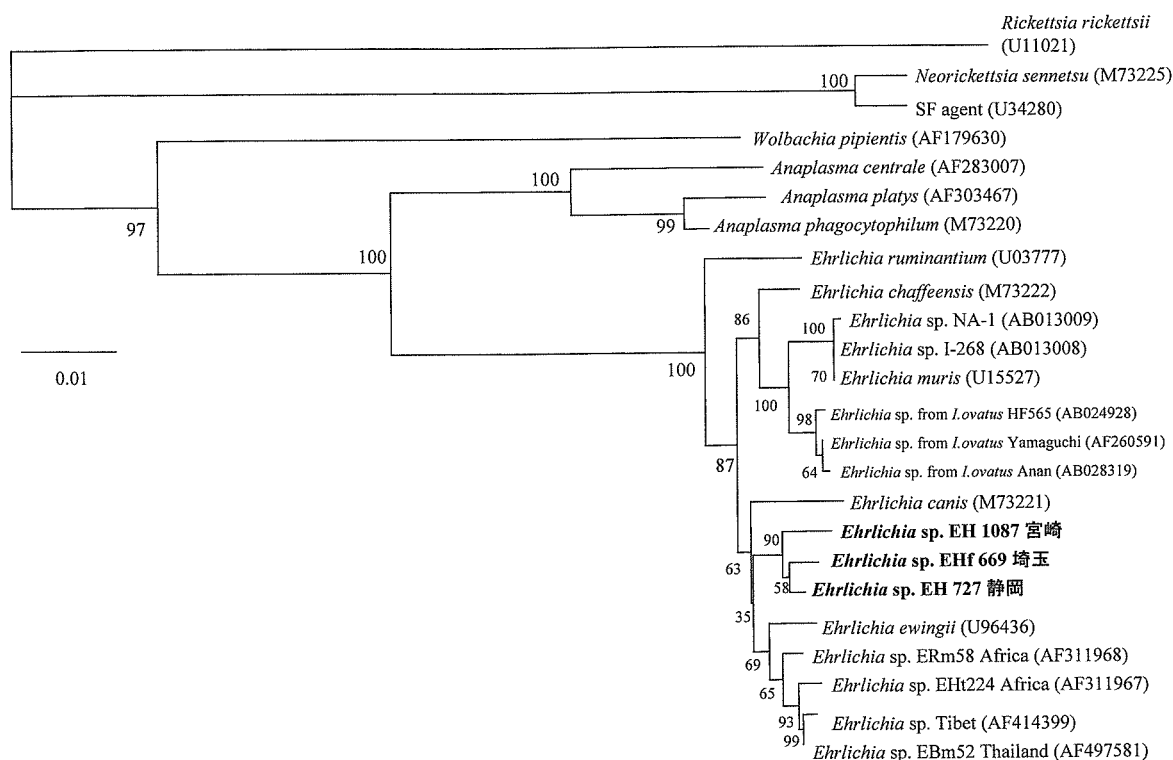


図6 全国の犬と猫由来マダニから検出された新規エールリヒアと既知種との近縁関係を示す系統樹
16S rDNA遺伝子部分配列に基づいて作成。

析を用いて犬のマダニ媒介性病原体の疫学調査を実施したが、その過程においてエールリヒアについてもこれまでわが国では認められたことのない種の遺伝子断片を検出した。

材料にしたマダニは、前述のとおり全国47都道府県105動物病院に来院した1221頭の犬から得られたマダニの中から選択したものである。EhrlichiaおよびAnaplasma属特異的プライマー(EHR16SD/ EHR16SR)を用いてスクリーニングPCRを行い、陽性検体の遺伝子塩基配列の決定を行った。

PCRでは15検体が陽性を示したが、塩基配列解析の結果、2検体がA. platys、3検体がEhrlichia ewingii類似であり、残り10検体はマダニ共生微生物と考えられた。E. ewingii類似の3検体はそれぞれ、埼玉県の子マダニ成雌、静岡県、宮崎県の子マダニ属成雌であった。これらについてはさらに長い16S rDNA遺伝子配列を決定して解析したところ、相互に類似しており、また最近チベット、タイ、アフリカの牛のマダニから検出された新しいEhrlichia sp.と98.46-99.00%の高い相同性を示した。また既知のEhrlichia属病原体との比較では97-98%の相同性を示した。これらのマダニを寄生させていた犬の臨床症状には特記すべきものがなく、新規病原体の病原性は現在のところ不明である。

リケッチア感染症

リケッチア感染症は人と動物に感染するマダニ媒介性疾患であるが、病原体として世界中に多くの種が分布しており、血清学的にも交差反応を示すが、症状の重篤度には違いがみられる。人だけでなく動物に対しても臨床的に重要な疾病を起こすリケッチア感染症として北米のロッキー山紅斑熱(Rocky Mountain spotted fever)が有名である。近縁のリケッチアとして北米では他にR. montana, R. belli, R. rhipicephali、わが国ではR. japonicaが知られているが、それらの感染は動物に対する病原性が不明で、獣医臨床学的には重要でないとされている。いっぽう欧州には地中海沿岸で古くからその存在が知られていたボタン熱(R. conori)が分布する。ボタン熱は犬との関連が強いが、犬への病原性はやはり不明である。

1. 犬のロッキー山紅斑熱(Greene et al., 1985, Sexton & Kaye, 2002, Stiles, 2000, Walker, 1995)

本病は犬への強い病原性が知られている唯一の紅斑熱群リケッチアRickettsia rickettsii感染によっておこる人獣共通のマダニ媒介性疾患である。媒介マダニ(Dermacentor variabilisとD. andersoni)の分布に一致して米国では広く発生がみられるが、他の国では発生がない。犬のほか、野性げっ歯類、兎など多くの動物が感染する。R. rickettsiiはマダニによって宿主体内に感

染後、血管内皮細胞に侵入・増殖し、広範な脈管炎、血小板減少などの臨床症状を生じる。人では発熱、低血圧傾向、乏尿、精神障害、心筋障害などを認め、適切な治療が行われないと合併症や二次感染により死亡することもある。発疹も特徴的で、手首や踝に現れ、求心性に体表全体に広がる。皮疹は丘疹から点状出血、斑状出血として変化する。犬では臨床徴候によって、無症状期と急性期に分類される。無症状期には通常軽度の血小板減少がみられる程度であるが、急性期には発熱、全身リンパ節腫脹、筋肉痛、関節痛、呼吸困難、運動不耐性、神経症状、顔面と四肢の浮腫、点状出血や斑状出血を主な臨床症状として認める。人でみられるような発疹、点状出血、斑状出血は犬の20%以下にしか認められない。適切な治療が行われない場合、出血や二次感染により死亡することもある。人での根治的治療はテトラサイクリン系またはクロラムフェニコールおよび支持療法であるが、犬でもテトラサイクリンおよびドキシサイクリンが有効である。クロラムフェニコールまたはエンロフロキサシンの有効性も報告されている。治療が迅速に行われた場合には予後は良好であるが、経過が長引いた場合および神経症状を呈したものは予後不良である。

最近米国アリゾナ州で本病の発生があり、調査の結果クリイロコイタマダニが*R. rickettsii*の媒介動物として関与していることが明らかとなった(Demma et al., 2005)。クリイロコイタマダニは、熱帯から亜熱帯にかけて世界中に広く分布しており、わが国にも沖縄県を中心にクリイロコイタマダニが生息している。今後、ロッキー山紅斑熱が米国以外、日本でも伝播する可能性があるということになる。

2. わが国のリケッチア感染症と動物(図7, 8)

わが国のリケッチア感染症としては主として日本紅斑熱が知られている。日本紅斑熱は、1984年徳島県で初発例が報告されて以来、西日本を中心に発生地域と患者数が徐々に増加しており、最近では関東での発生例も報告されている。ベクターはキチマダニ、フタトゲチマダニ、ヤマトマダニなど国内に広く分布するマダニであり、これらは動物にもごく普通に寄生する種である。各種動物(犬、牛、鹿、鼠)から抗体が検出されているが、動物に対する直接的な病原性は不明であり、また保菌動物としての役割についても不明な点が多い。徳島県では日本紅斑熱患者の飼育犬の急死例があり、犬からリケッチアが検出されたが、直接的な死因は特定されていない(馬原, 日本衛生動物学会, 2005による)。

著者らは、バベシア、エールリヒア同様の方法で、

全国の犬と猫から採取したマダニを材料にPCRと塩基配列解析によりリケッチアの検出を試みた(Hiraoka et al., 2005)。材料は既述の犬の材料に加え、猫由来のマダニも用いた。リケッチア属病原体のスクリーニングには、クエン酸合成酵素遺伝子(以下*glt A*)の一部を増幅するNested PCRを用いた。陽性検体のPCR産物の塩基配列を決定し、既知の遺伝子塩基配列と比較した。

*Glt A*遺伝子を標的としたPCRによって、犬由来マダニ1137検体中91検体(8.0%)が陽性を示した。また、猫由来マダニでは133検体中18検体(14.3%)の計109検体が陽性を示した。うち102検体のPCR産物について遺伝子解析が成功した。遺伝子解析の結果、①*R. japonica*およびその近縁種と高い相同性を示す38検体、②*Rickettsia helvetica*およびその近縁種と高い相同性を示す33検体、③AT-1およびその近縁種と高い相同性を示す29検体、④*Rickettsia cadada*と99.1%の相同性を示す1検体、および⑤“*Candidatus Rickettsia tarasevichiae*”と99.8%の相同性を示す1検体が検出された。

*R. japonica*およびその近縁種が最も多く検出されたマダニ種はフタトゲチマダニであった。フタトゲチマダニは犬寄生マダニの38%を占め、我が国の犬に最も多く寄生するマダニ種である。検出された都道府県のうち東京、石川、京都、奈良、岡山、鳥取では、これまで日本紅斑熱患者の発症報告がない。*R. helvetica*は検出されたリケッチアの31.4%を、またAT-1グループは全検出*Rickettsia*の30%を占めており、ともに北海道から九州までの広範囲な地域から検出された。*R. japonica*, *R. helvetica*およびAT-1近縁種が検出されたマダニの宿主となった犬と猫に、紅斑熱と関連するような重篤な臨床症状を呈したものは認められず、犬や猫に対する病原性については結論できない。

*R. canada*はアメリカ、カナダの*Haemophysalis leptorispalustris*をベクターとするリケッチアで人にロッキー山紅斑熱類似症状や、急性脳血管炎を引き起こすといった報告があるが、その病原性は完全には明らかではない(Linneman et al., 1989; Wenzel, 1986)。今回の検索では*R. canada*は福岡県の犬由来マダニから検出されたが、当該犬の導入元、病歴、海外渡航歴は不明である。またこの犬は跛行を呈したが、症状と感染の関係も不明である。

さらに北海道の犬由来マダニ属マダニから検出されたリケッチアは、2003年にロシアのシュルツェマダニから分離された‘*Candidatus Rickettsia tarasevichiae*’と99.8%の相同性を示した。‘*C. Rickettsia tarasevichiae*’の病原性は今のところ不明である(Shpynov et al., 2003)。*‘Candidatus Rickettsia tarasevichiae’* 保有マダニの寄生

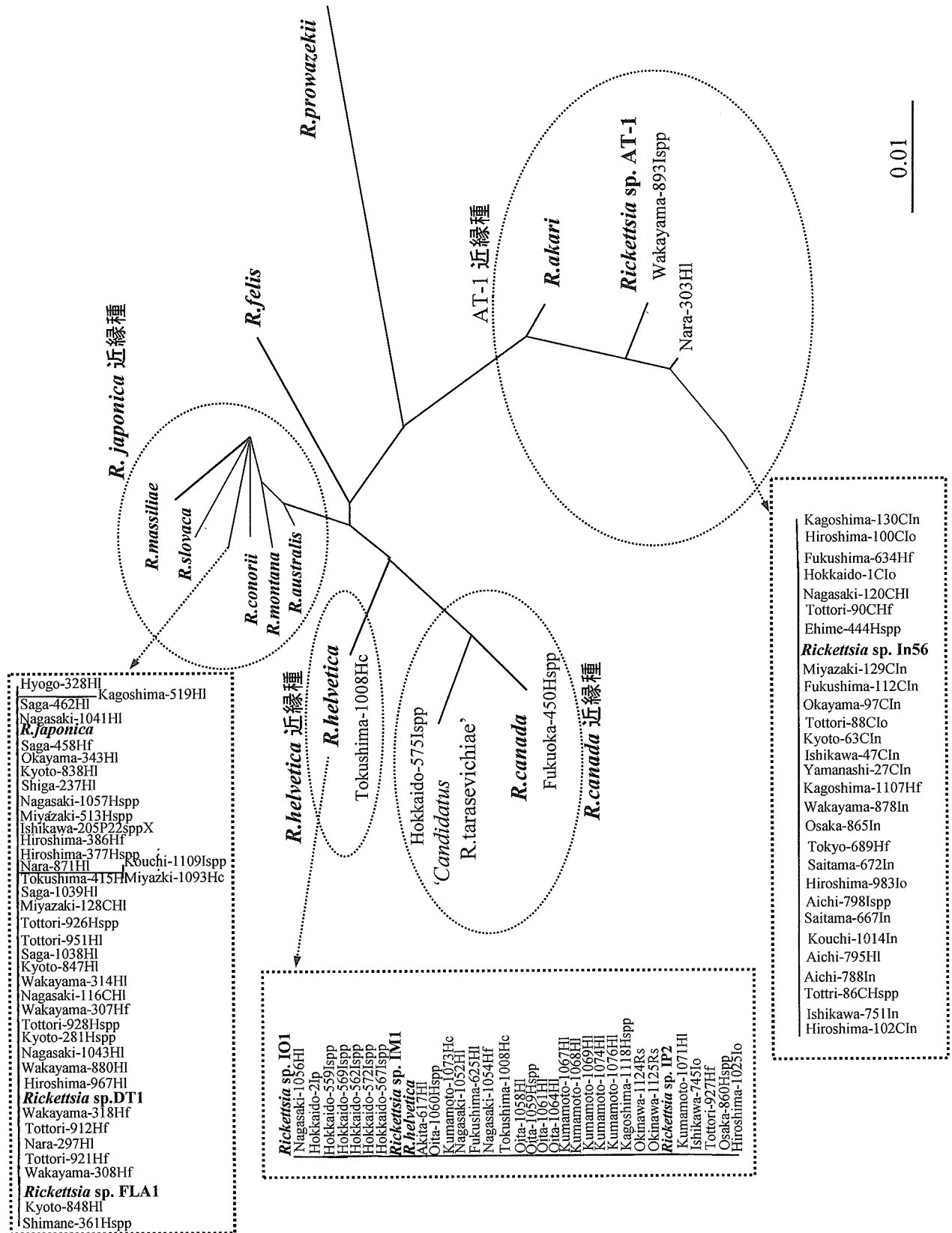


図7. 全国の犬と猫由来マダニから検出された102検体と既知リケッチア種との近縁関係を示す系統樹
クエン酸合成酵素遺伝子 (*gtaA*) 部分配列に基づいて作成



図8 犬と猫から回収されたマダニから検出されたリケッチアの分布
(a) *Rickettsia japonica* および近縁種, (b) *R. helvetica* および近縁種, (c) AT-1 および近縁種

が認められた犬は、何ら臨床症状を呈しておらず、来院目的はマダニの駆除であった。またこの犬についても導入先、海外渡航歴は不明であった。

仮説と展望：獣医学領域では対象となる病原体も多様性に豊んでいるが、新しい分子生物学的ツールを用いて病原体を検索することにより、これまで知られなかった多くの病原体が検出された。これらは一見動物の病気とは無関係のようであるが、多様な動物を考慮した場合、人も含めていずれかの動物種に病気を起こす可能性は皆無とは言い切れない。新しく検出された病原体については、新興の動物由来感染症の可能性も考えつつ、分離に努めるとともに、性状解析および疫学状況の解明等を目指す必要があると思われる。

引用文献

- Cao, W. C., Gao, Y. M., Zhang, P. H., Zhang, X. T., Dai, Q. H., Dumler, J. S., Fang, L. Q. and Yang, H. 2000 Identification of *Ehrlichia chaffeensis* by nested PCR in ticks from Southern China. *J Clin Microbiol* 38: 2778-2780.
- Cao, W. C., Zhao, Q. M., Zhang, P. H., Yang, H., Wu, X. M., Wen, B. H., Zhang, X. T. and Habbema, J. D. 2003 Prevalence of *Anaplasma phagocytophila* and *Borrelia burgdorferi* in *Ixodes persulcatus* ticks from northeastern China. *Am J Trop Med Hyg* 68: 547-550.
- Dawson, J. E. and Ewing, S. A. 1992 Susceptibility of dogs to infection with *Ehrlichia chaffeensis*, causative agent of human ehrlichiosis. *Am J Vet Res* 53:1322-1327.
- Demma, L. J., Traeger, M. S., Nicholson, W. L., Paddock, C. D., Blau, D. M., Eremeeva, M. E., Dasch, G. A., Levin, M. L., Singleton, J. Jr., Zaki, S. R., Cheek, J. E., Swerdlow, D. L. and McQuiston, J. H. 2005 Rocky Mountain spotted fever from an unexpected tick vector in Arizona. *N Engl J Med* 353: 587-594.
- Dumler, J. S., Barbet, A. F., Bekker, C. P., Dasch, G. A., Palmer, G. H., Ray, S. C., Rikihisa, Y. and Rurangirwa, F. R. 2001 Reorganization of genera in the families *Rickettsiaceae* and *Anaplasmataceae* in the order *Rickettsiales*: unification of

some species of *Ehrlichia* with *Anaplasma*, *Cowdria* with *Ehrlichia* and *Ehrlichia* with *Neorickettsia*, descriptions of six new species combinations and designation of *Ehrlichia equi* and 'HGE agent' as subjective synonyms of *Ehrlichia phagocytophila*. *Int J Syst Evol Microbiol* 51: 2145-2165.

- Greene, C. E., Burgdorfer, W., Cavagnolo, R., Philip, R. N. and Peacock, M. G. 1985 Rocky Mountain spotted fever in dogs and its differentiation from canine ehrlichiosis. *J Am Vet Med Assoc* 186: 465-472.
- Harrus, S., Waner, T., Bark, H., Jongejan, F. and Cornelissen, A. W. C. A. 1999 Recent advances in determining the pathogenesis of canine monocytic ehrlichiosis. *J Clin Microbiol* 37: 2745-2749.
- Heo, E. J., Park, J. H., Koo, J. R., Park, M. S., Park, M. Y., Dumler, J. S and Chae, J-S. 2002 Serologic and molecular detection of *Ehrlichia chaffeensis* and *Anaplasma phagocytophila* (human granulocytic ehrlichiosis agent) in Korean patients. *J Clin Microbiol* 40: 3082-3085.
- Hiraoka, H., Shimada, Y., Sakata, Y., Watanabe, M., Itamoto, K., Okuda, M. and Inokuma, H. 2005 Detection of Rickettsial DNA in ixodid ticks recovered from dogs and cats in Japan. *J Vet Med Sci* 67: 1217-1222.
- Holman, P. J., J. Madeley, T. M. Craig, Allsopp, B. A., Petrini, K. R., Waghela, S. D. and G. G. Wagner. 2000 Antigenic, phenotypic and molecular characterization confirms *Babesia odocoilei* isolated from three cervids. *J Wildl Dis* 36: 518-530.
- Hoskins, J. D. 1991 Ehrlichial diseases of dogs: diagnosis and treatment. *Canine Pract* 16: 13-21.
- Inokuma, H., Fujii, K., Matsumoto, K., Okuda, M., Nakagome, K., Kosugi, R., Hirakawa, M. and Onishi, T. 2002 Demonstration of *Anaplasma (Ehrlichia) platys* inclusions in peripheral blood platelets of a dog in Japan. *Vet Parasitol* 110: 145-152.
- Inokuma, H., Beppu, T., Okuda, M., Shimada, Y. and Sakata, Y. 2003 Epidemiological survey of *Anaplasma platys* and *Ehrlichia canis* using ticks collected from dogs in Japan. *Vet Parasitol* 115: 343-348.
- Inokuma, H., Yoshizaki, Y., Shimada, Y., Sakata, Y., Okuda, M. and Onishi, T. 2003 Epidemiological survey of *Babesia* species in Japan performed with specimens from ticks collected from dogs and detection of new *Babesia* DNA closely related to *Babesia odocoilei* and *Babesia divergens*

- DNA. *J Clin Microbiol* 41: 3494-3498.
- Inokuma, H., Beppu, T., Okuda, M., Shimada, Y. and Sakata, Y. 2004 Detection of ehrlichial DNA in *Haemaphysalis* ticks recovered from dogs in Japan that is closely related to a novel *Ehrlichia* sp. found in cattle ticks from Tibet, Thailand and Africa. *J Clin Microbiol* 42: 1353-1355.
- Inokuma, H., Yoshizaki, Y., Matsumoto, K., Okuda, M., Onishi, T., Nakagome, K., Kosugi, R. and Hirakawa, M. 2004 Molecular survey of *Babesia* infection in dogs in Okinawa, Japan. *Vet Parasitol* 121: 341-346.
- 猪熊 壽 2005 獣医内科学 小動物編(岩崎利郎・辻本元監修) 6. リケツチア感染症 (p587-591), 8. 原虫感染症 (p595-599) 文永堂出版 東京.
- Kawahara M., Suto C., Rikihisa Y., Yamamoto S. and Tsuboi, Y. 1993 Characterization of ehrlichial organisms isolated from a wild mouse. *J Clin Microbiol* 31: 89-96.
- Kawahara, M., Ito, T., Suto, C., Shibata, S., Rikihisa, Y., Hata, K. and Hirai, K. 1999 Comparison of *Ehrlichia muris* strains isolated from wild mice and ticks and serologic survey of humans and animals with *E.muris* as antigen. *J Clin Microbiol* 37: 1123-1129.
- Kawahara, M., Rikihisa, Y., Isogai, E., Takahashi, H., Misumi, C., Suto, S., Shibata, S, Zhang, C. and Tsuji, M. 2004 Ultrastructure and phylogenetic analysis of 'Candidatus Neoehrlichia mikurensis' in the family Anaplasmataceae isolated from wild rats and found in *Ixodes ovatus* ticks. *Int J Syst Evol Microbiol* 31: 1837-1843.
- Kawahara, M., Rikihisa, Y., Lin, Q., Isogai, E., Tahara, K., Itagaki, A., Hiramistu, Y. and Tajima, T. 2006 Novel genetic variants of *Anaplasma centrale*, and a novel *Ehrlichia* sp. in wild deer and ticks on two major islands in Japan. *App Env Microbiol* 72: 1102-1109.
- Kim, C. M., Kim, M. S., Park, M. S., Park, J. H and Chae, J-S. 2003 Identification of *Ehrlichia chaffeensis*, *Anaplasma phagocytophilum*, and *A. bovis* in *Haemaphysalis longicornis* and *Ixodes persulcatus* Ticks from Korea. *Vector Borne Zoonotic Dis* 3: 17-26.
- Kjemtrup, A. M. and Conrad, P. A. 2000 Human babesiosis: an emerging tick-borne disease. *Int J Parasitol* 30: 1323-1337
- Linnemann, C. C. Jr., Pretzman, C. I. and Peterson, E. D. 1989 Acute febrile cerebrovasculitis. A non-spotted fever group rickettsial disease. *Arch Intern Med* 149: 1682-1684.
- Miyama, T., Sakata, Y., Shimada, Y., Ogino, S., Watanabe, M., Itamoto, K., Okuda, M., Verdida, R.A., Xuan, X., Nagasawa, H. and Inokuma, H. 2005 Epidemiological survey of *Babesia gibsoni* infection in dogs in eastern Japan. *J Vet Med Sci* 67: 467-471.
- Ohashi, N., Inayoshi, M., Kitamura, K., Kawamori, F., Kawaguchi, D., Nishimura, Y., Naitou, H., Hiroi, M. and Masuzawa, T. 2005 *Anaplasma phagocytophilum* infected ticks, Japan. *Em Infect Dis* 11: 1780-1783.
- Olano, J. P. and Walker, D.H. 2002 Human ehrlichioses. *Med Clin North Am* 86: 375-392.
- Pusterla, N. and Braun, U. 1997 Clinical findings in cows after experimental infection with *Ehrlichia phagocytophila*. *Zentralbl Veterinarmed A*. 44:385-390.
- Sexton, D. J. and Kaye, K. S. 2002 Rocky mountain spotted fever. *Med Clin North Am* 86: 351-360.
- Shibata, S. I., Kawahara, M., Rikihisa, Y., Fujita, H., Watanabe, Y., Suto, C. and Ito, T. 2000 New *Ehrlichia* species closely related to *E.chaffeensis* isolated from *Ixodes ovatus* ticks in Japan. *J Clin Microbiol* 38. 1331-1338.
- Shimada, Y., Beppu, T., Inokuma, H., Okuda, M. and Onishi, T. 2003 Ixodid tick species recovered from domestic dogs in Japan. *Med Vet Entomol* 17: 38-45.
- Shpynov, S., Fournier, P. E., Rudakov, N. and Raoult, D. 2003 "Candidatus Rickettsia tarasevichiae" in *Ixodes persulcatus* ticks collected in Russia. *Ann N Y Acad Sci* 990: 162-172.
- Stiles, J. 2000 Canine rickettsial infections. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 30: 1135-1149.
- 杉本千尋 2002 動物の感染症(清水悠紀臣ほか編) 牛のバベシア病 (p156-157), 牛のタイレリア病 (p157-159), 近代出版 東京.
- Suto, Y., Suto, A., Inokuma, H., Obayashi, H. and Hayashi, T. 2001 First confirmed canine case of *Ehrlichia canis* infection in Japan. *Vet Rec* 148: 809-811.
- Waldrup, K. A., Kocan A. A., Barker R. W., and Wagner. G. G., 1990 Transmission of *Babesia odocoilei* in white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*) by *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae). *J Wildl Dis* 26: 390-391.
- Wanduragala, L. and Rictic, M. 1993 Rickettsial and Chlamydial Diseases of Domestic Animals. *Anaplasmosis* pp 65-87, Pergamon Press, Oxford.
- Walker, D.H. 1995 Rocky Mountain spotted fever: a seasonal alert. *Clin Inf Dis* 20: 1111-1117.
- Warner, R.D., Marsh, W.W. 2002 Rocky Mountain spotted fever. *J Am Vet Med Assoc* 221: 1413-1417.
- Watanabe, M., Okuda, M., Tsuji, M and Inokuma, H. 2004 Seroepidemiological study of canine ehrlichial infections in Yamaguchi Prefecture and surrounding areas of Japan. *Vet Parasitol* 124: 101-107.
- Watanabe, M., Oikawa, T., Hiraoka, H., Kaneko, N., Itamoto, K., Mizuno, T., Okuda, M. and Inokuma, H. 2006 Experimental inoculation of *Ehrlichia* species detected from *Ixodes ovatus* into Beagle dogs. *Vet Parasitol* 136: 147-154.
- Wenzel, R. P., Hayden, F. G., Groschel, D. H., Salata, R. A., Young, W. S., Greenlee, J. E., Newman S., Miller P. J., Hechemy K. E. and Burgdorfer, W. 1986 Acute febrile cerebrovasculitis: a syndrome of unknown, perhaps rickettsial, cause. *Ann Med Intern* 104: 606-615.