

[総 説]

本邦における野兎病の発見と現況

大原義朗

山形厚生病院

(平成 28 年 5 月 2 日受付)

野兎病 (tularemia) は *Francisella tularensis* 感染によって引き起こされる急性熱性疾患である。その病態解明にはアメリカの研究者達が多大な貢献をしている。しかし、本邦では福島市の開業医であった大原八郎が自験例を基に独自にその疾患概念を樹立し、1926年に報告している。野兎病菌は、好気性、グラム陰性の短桿菌 (0.2×0.3~0.7 μm) であり、普通培地では発育せず、その生育には特殊培地を必要とする。多形性が強く、特有の像はないため、菌染色による形態観察同定は困難である。第二次大戦後年間 50-80 例の患者が発症したが、1966 年以降その患者数は漸減し、現在本邦では野兎病患者の発生はほとんどない。本邦における全症例の 94% が野兎からの感染であり、そのほとんどが剥皮作業および調理による感染である。所属リンパ節の腫脹を認めるリンパ節型および潰瘍リンパ節型が 83% を占める。診断のポイントは野兎との接触の既往の有無そしてリンパ節腫脹の有無である。β-ラクタム薬は無効であり、ストレプトマイシンとテトラサイクリンを併用する。本邦の野兎病株は弱毒性であり、症状は比較的軽く、これまで本邦に死亡例はない。現在でも散発的に患者が発生しているということは自然界で野兎病は維持されていることを示しており、臨床家としては頭の片隅に置くべき疾患である。

Key words: 野兎病, 歴史, 疫学, 臨床

はじめに

野兎病 (tularemia, Ohara's disease) は *Francisella tularensis* 感染によって引き起こされる急性熱性疾患である。アメリカにおける最初の研究は、1911年から1912年にかけてツラレ地方におけるリスの間でのペスト様の疾患が流行し、McCoyとChapinが病原菌を分離し、*Bacterium tularensis* と命名した。その後、Edward Francisがこの疾患に多大なる貢献をしており、その功績から *Francisella tularensis* と属名が変更された¹⁾²⁾。本邦における患者報告はもうほとんどないが、北欧、ロシアでは今でも多くの患者が発生しており、盛んに研究が行われている。またバイオセーフティーレベル3であり、欧米では生物兵器としての一つとして位置づけられている²⁾。本稿では本邦の野兎病に関し、その発見の歴史と現況について概説し

たい。

歴 史
野兎病の発見

わが国では既に1837年水戸藩の侍医であった本間棗軒が記した「瘍科秘録」中に「食兎中毒」と記載されており、これが野兎病の記載としては世界最古のものである³⁾。

本邦における野兎病の発見者である大原八郎は明治15(1882)年福島県伊達郡伊達町で阿部平次郎の4男として生まれた。安積中学から東北学院を経て、第二高等学校に入学、さらに京都帝国大学医学部に進学した。ちなみに東北帝国大学に医学部はまだない。明治44(1911)年京都帝国大学在学中に大原家の一人娘であるりきと結婚し、翌年大原家の婿養子となった²⁾。京都から福島に戻り、耳鼻科専門医として診療にあたったが、病院における外科専門医の必要性から、東北帝国大学で外科を修練した。

さて大正12(1923)年から13(1924)年にかけて、

著者連絡先：(〒990-2362) 山形市大字菅沢字鬼越 255
山形厚生病院
大原義朗

福島県阿武隈山脈の山間部部落にある種の熱病が発生した。大正13(1924)年1月7日福島県福島市の大原病院の皮膚科を3名の患者(農婦と二人の息子)が受診した。「12月28日生きた野兎を捕らえ、次男に剥皮させ、長男が調理したところ、日ならずして3名ともに発熱し、腋の下にグリグリができた」とのことであった。皮膚科の医師は梅毒性のものであったが、いかにも奇妙なのでたまたま合わせた大原八郎に相談した。八郎が再度問診してみると、同じような病気の部落民が他にも多数いることが分かった。そこで他地方の医師仲間問い合わせしてみると、福島市のみならず、福島県浜通り地方、山形県、宮城県にも同様な患者がいることが分かった。この3名が大原病院最初の野兎病患者である。しかし、同じ頃宮城県でも同じような患者(4名)が発生し、東北大学附属病院杉村外科を受診しており、この疾患の研究を始めている²⁾。

大正14(1925)年3月12日、大原はこれらの症例を「実験医報」に発表した。その2日後(3月14日)に、東北帝国大学の青木らが細菌学的研究を、次いで同大学の武藤らが一般症例について「東京医事新誌」に報告した。しかし、大原の報告と青木・武藤らの報告は、同じ疾患を扱っているにもかかわらず、その病因の解釈に大きな違いがあった。すなわち大原は細菌説を、東北帝国大学はスピロヘータもしくは濾過性病原体(現在のウイルス)説を提唱した²⁾。

ただの臨床医であった大原の細菌説を、細菌学教授である青木は否定していた。しかし、大原の盟友である京都帝国大学衛生学教授戸田正三(後に金沢大学初代学長)は大原の説に賛同し、物心共に応援した。自らの細菌説を実証したい大原の熱意が人体実験へと繋がっていく。大原は野兎からの感染を証明するために、妻りき、看護婦、人夫の手背に斃死野兎の心臓血を塗布した。看護婦および人夫は10分後に石鹸で洗い、昇汞水で消毒した。りきに対しては20分放置してから、同様に消毒した。その結果、りきだけが二日後に発熱、塗布側の腋窩リンパ節の腫大で発症した。かくしてこの疾患が野兎から人体に感染する独立した新しい疾患であることが証明された⁴⁾。大原は麻酔薬が細菌の分離に影響を及ぼすことを懸念し、りきのリンパ節を麻酔なしで剔出した。なおこの人体実験はりきが自発的に申し入れたものと言われている。

さらにFrancisの論文を読んだ大原は日本語の論文をそのままFrancisに送った。大原の日本語の論文を受け取ったFrancisは同僚のMoore(横浜在住の経験あり)による英訳で野兎病とTularemiaが同一疾患

であることを確信し、実験的に証明して、JAMAに発表した⁵⁾。なおFrancisの論文の直前に野口英世のスピロヘータに関する論文が掲載されている(ABNORMAL BACTERIA FRAGELLA IN CULTURES)。二人が同じ福島県出身であることを考えると、不思議な偶然である。同年、大原は二つの英文論文を発表している⁶⁾。さて次なる課題は「野兎病菌」の純粋培養である。ところが野兎病菌は普通寒天培地では生育しないので、その作業は困難を極めた。大正14(1925)年結核菌研究の経験がある退役海軍軍医大佐である芳賀竹四郎が研究に加わり、遂に野兎病菌の純粋培養に成功し、その菌は「大原-芳賀菌」と命名された。同じ頃、病原体を媒介するダニがエチゴウサギより見いだされ、「オオハラマダニ」と命名された。

その後も海を越えたFrancisと八郎の友情と交流は続き、昭和14(1939)年大原のもとに第三回国際微生物学会からの招待状が届いた。9月2日New Yorkでの発表は成功裏に終了し、大原の研究が世界的に認められた日となった。その後大原の元には多くの人材が集まり、野兎病研究で9名の医学博士が誕生した。しかし第二次世界大戦中の昭和18(1943)年、八郎は大腸癌でこの世を去った。享年62歳。

訃報は軍医として戦地に赴いていた長男菅一郎に届いたが、野兎病の研究は一時中断せざるを得なかった。

野兎病研究の再開

第二次世界大戦終了後の昭和23(1948)年から野兎病が持続的に多発した(年間50-80例)。このため八郎の支援者であった戸田正三博士の働きかけにより、文部省科学研究費による「野兎病の本態の究明」班が結成され、菅一郎もその班員に加わった。しかし菅一郎は八郎から何も引き継いでおらず、八郎の文献を頼りに研究を始め、昭和24(1949)年11月戦後初めて野兎病菌の分離培養に成功した。その後、菅一郎の元で幾多の医師が野兎病研究に従事し、18名の医学博士が誕生した。なお前述の「野兎病の本態の究明」班は6年間継続し、「野兎病協議会」として1964年まで存続した。

昭和41(1966)年以降、野兎病患者数は激減したが、昭和45(1970)年から本間守男博士が野兎病研究に加わり、基礎的研究が継続された。しかし昭和62(1987)年、菅一郎は福島市郊外の高湯スキー場で急性心筋梗塞を起こし、他界した。享年73歳。

野兎病研究の支援者達

本邦の野兎病を語る上で、大原父子の熱き支援者4名を忘れてはならない。戸田正三博士：京都帝国大学

衛生学教授であり、後に金沢大学初代学長となる。京都帝国大学時代からの大原の盟友であり、大原の研究を支え、大原らの研究に反対の意見を持つ東北帝国大学の研究者との論争に終止符を打った。

中島健蔵氏：東京帝国大学文学部講師であり、フランス文学者および評論家として名高い。八郎の長女京子と結婚し、野兔病研究の良き理解者であった。

山中太木博士：大阪医科大学教授。後年学長も務めた。前述の「野兔病の本態の究明」班の班員となり、菅一郎の研究を支援した。

本間守男博士：センダイウイルス研究の第一人者。昭和45(1970)年から大原研究室(後に大原研究所)の顧問に就任。当時は東北大学細菌学講座助教授であったが、山形大学教授、神戸大学教授を歴任した。博士の研究指導により、野兔病研究に学問的価値が加味された。

野兔病菌

好気性、グラム陰性の短桿菌(0.2×0.3~0.7 μm)であり^{1)~3)}、普通培地では発育せず、その生育には特殊培地(豚肝ヘモグロビン培地、ユーゴン血液寒天培地)を必要とする。多形性が強く、特有の像はないため、菌染色による形態観察同定は困難である。類似菌として、*F. novicida*、*F. philomirgia* があり、血清学的に鑑別する。*Brucella* 属菌との間に交差凝集反応を有する¹²⁾。主に生化学的性状から三つの亜種(subspecies)に分類される。subsp. *tularensis* は北アメリカのみに分布する。強毒種であり、生物兵器として利用されうる。subsp. *holarctica* は北アメリカからユーラシアに分布。弱毒種であり、日本の野兔病菌(*F. tularensis holarctica* var. *japonica*)もこの亜種に含まれる。subsp. *mediaasiatica* は中央アジアの一部に分布し、比較的弱い毒力を呈する¹²⁾。野兔病は本来野生動物の疾病であり、菌は野生動物と寄生マダニの間で維持されている。自然宿主の多くは野兔であるが、ネコ、リス、ムササビ、ツキノワグマ、ニワトリ、ヤマドリなどの哺乳類や鳥類などがある¹⁾。

疫学

本邦では現在まで約1,400例の患者が発生している⁶⁷⁾。その分布は群馬、神奈川、山梨を除く長野-愛知以東の全県であり、その他は京都府、福岡県である。東北地方と千葉県、茨城県が最も濃厚な汚染地帯と言える⁷⁾(図1)。便宜的に、第二次世界大戦を境に三つの時期(1924-1944年、1945-1965年、1966-1994年)に分けて、年次別発生状況をみでみる。第二次世界大

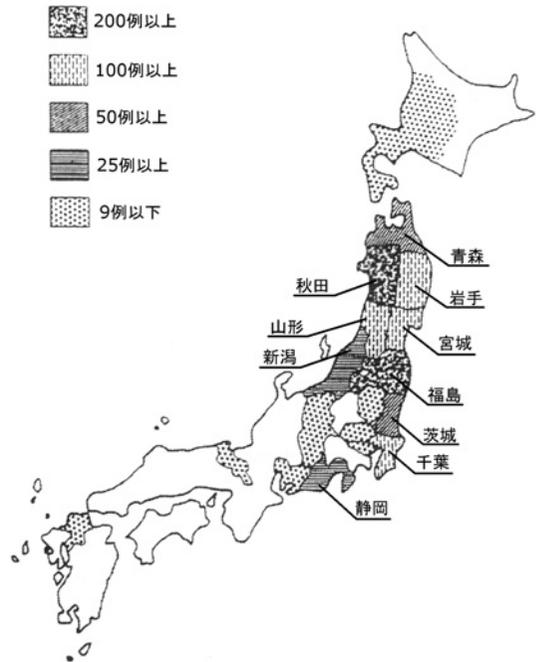


図1. 野兔病の県別発生状況
本州東北部に集中していることが明らかである。(文献7)より改変)

戦終了前の20年間(1924-1944年)は年間13.8例であるが、終了後の20年間(1945-1965年)は64.5例、特に1948年から1965年までは年間50例から80例の患者が発生している。これに続く約30年間は患者の発生が全国的に減少し、1994年以降はほとんど患者の発生はない⁷⁾(図2)。1999年に千葉県で1例、2008年に青森、福島、千葉の各県で合計5例が発生した⁸⁾。さらに2015年に福島県で1例発生している⁹⁾。このように現在患者の発生はほとんどないが、野兔病が自然界で維持され続けていることは明らかである。

月別に発生状況を見てみると、明らかに二峰性である⁷⁾。一つのピークは12月を中心として11月から1月の3ヶ月間であり、その60%が集中している。もう一つは5月を中心とした4月から6月にかけての3ヶ月である⁷⁾(図3)。本邦ではほとんどの症例が野兔との接触によって起こるので、この時期に感染野兔とヒトとの接触の機会が多くなるものと思われる。冬期には山野の見通しが良くなり、感染野兔の捕獲が容易になったり、寒さのために腐りにくかったりするのであろう。また春に患者が増えるのは山菜採りなどで山野に入る機会が増えるからと考えられる。

年齢別発生状況は、次第に高齢化の傾向を辿ってい

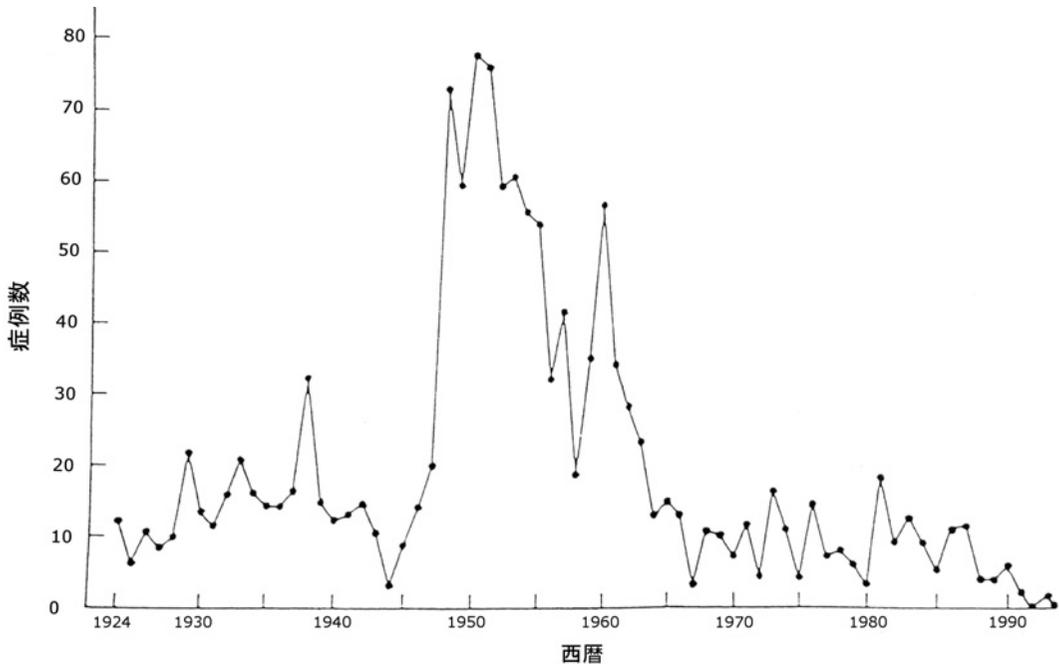


図2. 野兔病の年度別発生状況

1924年から1994年までの発生状況を示す。第二次大戦終了後、特に1948年から1965年までは、年間50例から80例の患者が発生している。(文献7)より改変)

る。また男女別発生状況に関しては、女性患者の発生数が明らかに増加傾向にある⁷⁾。これらは農山村に留まる青年人口の減少、老人人口の絶対的増加、農業運営の主体が老人や女性に移行している、などの社会情勢を反映しているものと思われる。

さて野兔病の感染様式であるが、全症例の94%が野兔からの感染であり⁹⁾、これが本邦の特徴である。またその大部分は剥皮作業・調理で感染している。節足動物(特にマダニ)による感染は全体の1.2%に過ぎないが、近年その数は増加している¹⁰⁾。欧米では感染野兔に汚染された水、食物からの感染および吸入による感染も報告されている³⁾。なおヒトからヒトへの感染はない。

臨床症状

まず感冒様の全身症状で始まる。悪寒戦慄、筋肉痛、関節痛とともに突然の発熱(38~40℃)が出現。放置しておけば4~5日でいったん下熱するが、再び弛張熱となって長く続く。もう一つの特徴は所属リンパ節の腫脹であり、重症化すれば膿瘍を形成する。圧痛が主であり、自発痛は軽度である。潜伏期は7日以内が76%であり、特に3日目がピークである⁶⁾。

臨床病型

野兔病の病型分類は議論のあるところであり、米国の分類をそのまま本邦の野兔病に当てはめることはできない。本邦では1)リンパ節腫脹を伴うタイプと2)リンパ節腫脹を伴わないタイプに分ける(表1)⁶⁾。リンパ節腫脹を伴うタイプは、菌の侵入部位である皮膚の原発巣に潰瘍を認めるものを「潰瘍リンパ節型」とし、皮膚の初感染部位が不明で、局所リンパ節腫脹を主とするものを「リンパ節型」とする。菌の侵入部位が皮膚以外のものはそれぞれ独立の病型とし、「扁桃リンパ節型」、「眼リンパ節型」、「鼻リンパ節型」とする。リンパ節腫脹を伴わないタイプは、表在リンパ節腫脹を伴わず、腸チフスと紛らわしい発熱を主症状とするものを「類チフス型」、表在リンパ節腫脹を伴わず、胃症状を主とするものを「胃型」とする。本邦では「胃型」は急性腹症で発症した1例のみである。欧米ではこれらに加えて、肺炎症状を呈する肺型³⁾があるが、本邦では報告されていない。本邦では野兔の捕獲・調理の際の接触感染によって起こることがほとんどであるので、リンパ節型、潰瘍リンパ節型で全症例の83%を占める。また原発巣の明らかな潰瘍リンパ節型は、原発巣不明のリンパ節型の1/3に過ぎず、本

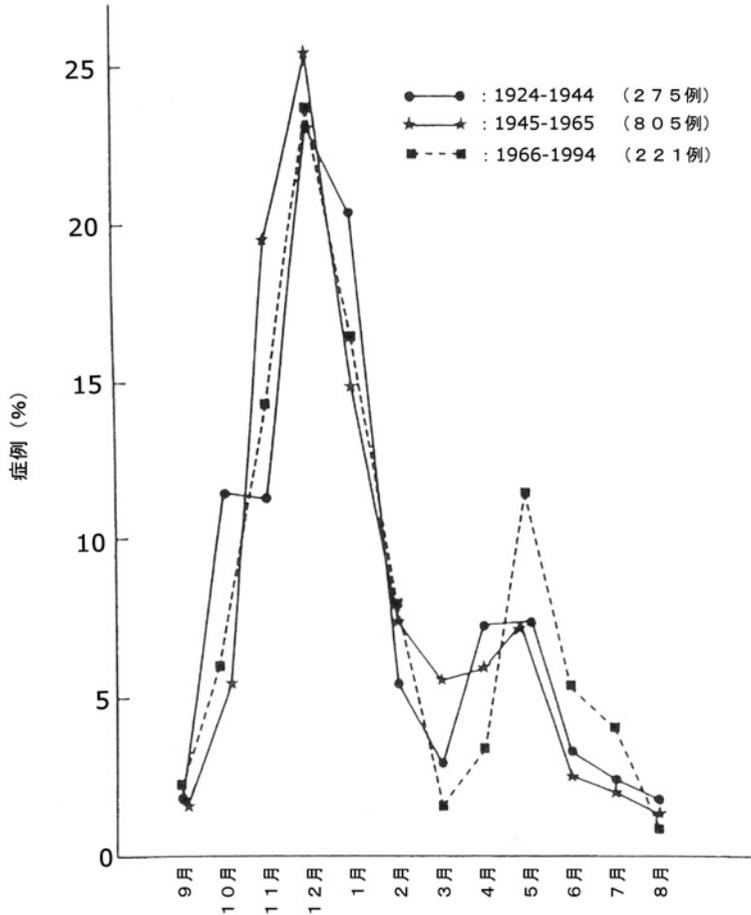


図3. 野兎病の月別発生状況

1924年から1994年までを三つの時期（1924～1944年：第二次大戦終了前20年間、1945～1965年：大戦終了後20年間、1965～1994年：その後の30年間）に分けて調べた。発生状況が二峰性（11月～1月、4月～6月）である。（文献7）より改変）

邦の特徴である。さら腋窩および肘部のリンパ節腫脹が多く、加えて右側よりも左側に多いことも本邦の特徴である⁶⁾。通例、利き手の反対側で野兎を押さえて剥皮・料理をすることから、本邦では右利きが多いことを反映しているのであろう。

診断

最も大切な点は、「野兎病」という病気を念頭に置くことである¹²⁾。初発症状だけでは感冒と誤診されかねない。診断のポイントは、1) 山間部への立ち入りや野兎との接触の既往、そして2) リンパ節腫脹の有無である。確定診断は菌分離であるが、既に抗生物質の投与を受けた患者からの菌分離は極めて困難である。一般に、原発巣（潰瘍）、摘出リンパ節、リンパ

節穿刺液からの分離率が高いが、尿および血液からの分離率は低い。野兎病菌は普通寒天培地では生育しないので、特殊培地（豚肝ヘモグロビン培地、ユーゴン血液寒天培地）が必要である¹⁾。補助診断としては微量凝集法¹¹⁾が最も迅速な血清診断法であったが、PCRの登場によりその座を奪われた。

治療および予後

β-ラクタム薬は無効であり、ストレプトマイシンとテトラサイクリンを併用する。化膿リンパ節では穿刺排膿、症例によってはストレプトマイシンを注入する¹²⁾。本邦の野兎病株は弱毒性であり、症状は比較的軽く、全身に波及することはほとんどない。これまで本邦に死亡例はない。

表 1. 本邦における野兎病の臨床病型とその頻度

病型	症例数	頻度 (%)
リンパ節腫脹を伴う型		
リンパ節型	627	(61.9)
潰瘍リンパ節型	213	(21.0)
扁桃リンパ節型	50	(4.9)
眼リンパ節型	38	(3.8)
鼻リンパ節型	5	(0.5)
小計	933	(92.1)
リンパ節腫脹を伴わない型		
チフス型	53	(5.2)
胃型	1	(0.1)
不顕性症例	26	(2.6)
小計	80	(7.9)
合計	1013	(100.0)

(文献6)より改変)

おわりに

現在、本邦では野兎病の発生はほとんどない。しかし前述したように散発的に数年に一度の割合で患者が発生しているということは自然界で野兎病は維持されていることを示す。さらに北歐(スウェーデン、ノルウェー)では、年間まだ多くの患者が発生している。益々海外との交流が盛んになった昨今、感染者が入国してくる場合も考えられる。また最近レクリエーション等で山野に入り込む機会が多くなっていることも考えれば、臨床家としては野兎病は頭の片隅に置いておくべき疾患であろう。

謝辞: 図表の改変に協力いただいた山形厚生病院・総務課・鹿又弘明副主任に深謝します。

文 献

- 1) 大原義朗. 2003. 野兎病 (Tularemia). p. 209-213, 動物由来感染症-その診断と対策- (神山恒夫, 山田章雄編), 真興交易医書出版部, 東京.
- 2) 大原義朗. 2015. 忘れ去られていく風土病-野兎病の過去と現在-. Neuroinfection 20: 1-4.
- 3) Penn, RL. 2015. *Francisella tularensis* (Tularemia). p. 2590-2602, In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (J.E. Bennett, R. Dolin, M.J. Blaser ed.), Elsevier Saunders, Philadelphia.
- 4) 中島健藏. 1975. 日本の野兎病研究初期. p. 261-322, 日本細菌学外史-その三つの断面-. 前田進行堂印刷所, 京都.
- 5) Francis, E., D. Moore. 1926. Identity of Ohara's disease and tularemia. JAMA. 86: 1329-1332.
- 6) Ohara, Y., T. Sato, H. Fujita, et al. 1991. Clinical manifestations of tularemia in Japan—Analysis of 1,355 cases observed between 1924 and 1987-. Infection 19: 1-4.
- 7) Ohara, Y., T. Sato, M. Homma. 1996. Epidemiological analysis of tularemia in Japan (*yato-byo*). FEMS Immunol. Med. Microbiol. 13: 185-189.
- 8) 厚生労働省: <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekku-hansenshou06/>
- 9) みちのくウイルス塾「忘れ去られていく風土病-野兎病って何?」を聴講して: https://www.snh.go.jp/Suobject/26/juku/juku014_cyoukou_oohara.html
- 10) Ohara, Y., T. Sato, M. Homma. 1998. Arthropod-borne tularemia in Japan: Clinical analysis of 1,374 cases observed between 1924 and 1996. J. Med. Entomol. 35: 471-473.
- 11) Sato, T., H. Fujita, Y. Ohara, et al. 1990. Microagglutination test for early and specific serodiagnosis of tularemia. J. Clin. Microbiol. 28: 2372-2374.

Tularemia in Japan

Yoshiro Ohara

Yamagata Kousei Hospital

Tularemia is an acute febrile disease caused by *Francisella tularensis*. *F. tularensis* is an aerobic and gram-negative coccobacillus. Edward Francis largely contributed to the research of tularemia after the discovery of *Bacteria tularensis* by McCoy and Chapin. On the other hand, Hachiro Ohara established the concept of the disease independently in Japan and named *Yato-byo* (wild rabbit disease in Japanese) since 94% of Japanese cases were transmitted from the infected wild rabbits. Approximately 1,400 cases have been reported since 1924 in Japan. After World War II, 50-80 cases were reported yearly for 20 years. Since 1966, however, there have been less than 10 cases per year. A sudden onset of flu-like symptoms was generally observed, and 92% of cases was followed by regional lymph node swelling. In contrast with the cases in the United States, the number of cases of ulceroglandular type in Japan is only one third of those of glandular type. The drug of first choice for the treatment of tularemia is streptomycin. The effectiveness of β -lactam antibiotics is not fully established. Since the virulence of Japanese strains of *F. tularensis* is low, no fatal cases have been reported. Although the number of cases with tularemia is extremely low in Japan at present, tularemia still exists among wild animals since the case with tularemia sporadically appears.