

## 流行性出血熱 (韓国型出血熱) の流行調査

—特に感染経路調査を中心として—

浦 沢 正 三

衛生学講座

林 喬 義 前 川 静 枝

微生物学講座

永 井 浩 遠 藤 実

共同研究施設部中央実験動物室

李 鎬 汪

韓国高麗大学医学校ウイルス疾患研究所

## Epidemic Survey of Epidemic Hemorrhagic Fever (Korean Hemorrhagic Fever)

— With Particular Reference to Mode

of Transmission of the Agent —

Shozo URASAWA

*Department of Hygiene*

Takayoshi T. A. HAYASHI and Shizue MAEKAWA

*Department of Microbiology*

Hiroshi NAGAI and Makoto ENDO

*Division of Central Service, Animal Experiment Center*

Ho Wang LEE

*The Institute for Viral Diseases, Korea University*

*Medical College, Seoul, Korea*

Two clinical cases of epidemic hemorrhagic fever (or Korean hemorrhagic fever: KHF) occurred in the Animal Experiment Center of Sapporo Medical College between January and March, 1981. Investigation into the mode of transmission of the agent was carried out and the following results were obtained:

1) Based on the decision of the Committee of Prevention of KHF Epidemics all of the rats in this school were killed by anesthesia between February 7-14. At this time blood samples were taken randomly from the animals to examine the KHF antibody in sera. Blood samples were also collected from all of those taking care of the animals in the center and from researchers who had engaged in animal experiments and who had recently shown any symptoms suggestive of KHF.

2) The antibody examination disclosed that the antibody-positive rats were restricted to those animals kept in two out of three rat rooms in the center (infection rates of 28/34 and 2/6), while animals kept in the facilities of individual departments in the school did not possess the antibody (0/15).

3) Antibody-positive rates were calculated according to the body weight of the rats. The rates were 0% in animals of less than 200g, 88% in those of 200-300g, 67% in those of 300-400g, and

100% in those of more than 400g, indicating that most animals were infected with this agent during a relatively short period of time after entering this center.

4) All four animal care takers having the antibody were found to have participated in rearing the animals in the contaminated rat room. Two of these four were clinically severe and for one of these two the disease was fatal.

5) Of the five researchers with anamnesis of KHF-like symptoms, three were antibody-positive with two of them possessing relatively higher titers that were indicative of recent infection.

6) Based on the facts elicited in the incident in question, several items to be considered for preventing the outbreak of this disease were noted.

## 1 緒 言

本件の発生ならびにその経過は既述の通りであるが、本件発生後に設置された対策委員会において、「患者および容疑患者に対する治療の万全を期すること」、「病原体保有動物と推定されるラット等の処分ならびに飼育施設の消毒を含む感染拡大に対する防止対策」に加えて、本事件を引き起こすに至った当該病原体の侵入ならびに感染経路の調査を行うことが決定された。この調査の一部は現在なお進行中であるが、本調査の結果、少なくとも患者発生の見られた1980年末より81年初頭にかけて、中央実験動物室において飼育中のラットの間にも本病原体の頻繁な感染伝播が進行中であったこと、従って動物飼育員および動物実験従事者への感染の危険が著しく高まっていたことが推定された。

本報ではこれらの調査結果について述べ、併せて本調査ならびに本件に対する防疫対策を通じて明らかになった実験動物室の設備および管理運営上重要と考えられる諸点について考察した。

## 2 調査対象と方法

**2.1 実験動物** 感染の拡大に対する防疫対策として、感染源動物と考えられるラットについては、その全てを殺処分にすることが対策委員会(2月6日)において決定された。本決定に従い殺処分を行うに当り、当時中央実験動物室および本学の2、3の講座内で飼育されていたラット1,778匹中、性別、体重、系統、所属講座および飼育場所を異にする73匹(4.1%)より採血を行った。同時に中央実験動物室において飼育中のマウス、1,626匹中62匹(3.8%、ただし2~4匹づつブルーしたため検体数は20)、モルモット118匹中6匹(5.1%)、ハムスター62匹中4匹(6.5%)、ウサギ122

匹中10匹(8.2%)より採血を行なった。

### 2.2 動物飼育関係者および動物実験従事者

前述の本症患者および容疑患者以外に、中央実験動物室で働く職員の試験採血を行った。またアンケート調査\*の結果から、動物実験従事者のうち、近年発熱、頭痛、筋肉痛、腹部症状、蛋白尿等の症状を呈したことが判明した5名からも併せて採血を行った。

Korean Hemorrhagic Fever (以下「KHF」と略す)抗体の測定：上記の動物および人より採取された血液は遠心分離の後、大阪大学微生物研究所川俣順一教授を介し、韓国高麗大学医学校李鎬汪教授の許に送付され、既に報告された方法<sup>1)</sup>に基づいてKHFに対する血清抗体価の測定が行われた。

以上のほか感染経路の究明に関連して、実験動物の飼育環境、飼育施設への野鼠の侵入などについても調査された。

## 3 調査結果

### 3.1 ラットの感染状況

我国において人および動物の本症感染の証明は、本病原体分離の方法が未だ確立されていないため、KHF agentに対する血清抗体の証明によって行われているのが現状である。

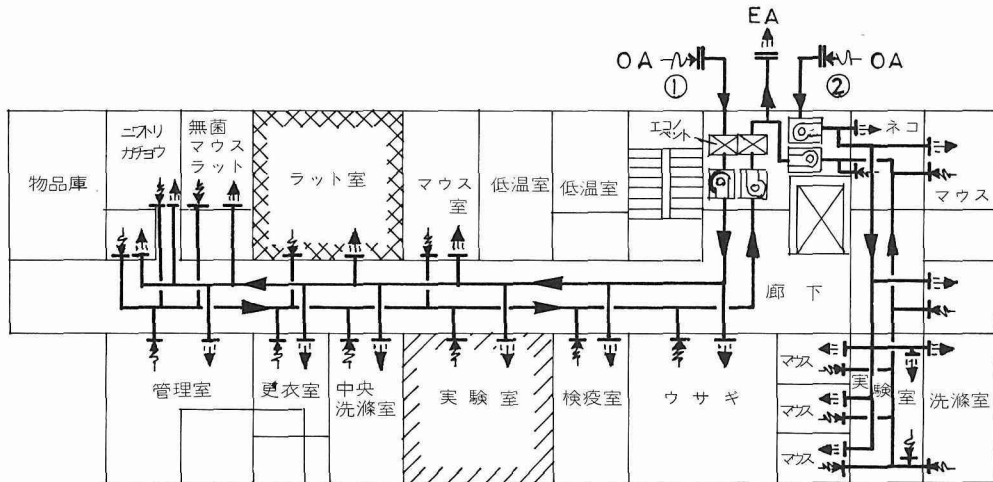
2月7日より2月14日の間に殺処分されたラットの血清中のKHF抗体陽性率を、ラットの飼育環境、系統別にまとめた結果を表1に示した。表に見られるように、感染ラットは中央実験動物室の臨床動物実験室および基礎動物舎において飼育中の動物のみに限定され(抗体陽性率33.3%および82.4%)、講座内等の独自の飼育施設で飼育中の動物には検査した範囲内では感染例は見られなかった。また基礎動物舎内では、ラット室および実験室の一部と2カ所において飼育されて

\* 文部省総合研究班(動物実験における人獣共通感染症、特に流行性出血熱の現状調査とそれらの防止対策の研究。代表者：阪大微研教授 川俣順一)アンケート調査、昭和55年12月-56年1月実施。

いたが、このうち感染の認められたのはラットのみで、廊下を隔てて斜め向いに位置していた実験室においては、長期にわたる動物の交配継代が行われていたにもかかわらず、調べた10匹のラットの全例が抗体陰

性であった(図1)。動物の系統による差は明瞭でなく、汚染されたラット室および臨床動物実験室においては系統に関係なく本病原体の浸淫が認められた。購入時の specific pathogen-free (SPF), conventional の

図1 基礎動物舎の室配置と空調系統図



- 註 (1) ○内の数字は空調系統を表し、↓印は給排気における空気の流れを示す。エコノベントによる熱回収は30%であった。  
 (2) ラットは「ラット室」と「実験室」で飼育され、「ラット室」でKHFの蔓延がみられた。

表1 ラットの飼育環境とKHF抗体陽性率

施設名	室名	飼育施設と環境因子				ラット		KHF抗体		
		統御	空調	ケージ	平均収容数	系統	入室時統御	成績	陽性率 %	
中央実験動物室 臨床動物実験室	小動物飼育室	conv.	専用単独	クリンケージ 床敷使用	250	Wistar	conv.	2 / 5	40.0	
						ACI	conv.	0 / 1	0	
基礎動物舎	①ラット室	conv.	専用同一系統 オールフレッシュ, エコノベントにより熱 回収30%	ブラケット 一部クリンケージ	1,200	Wistar	conv.	18 / 21	85.7	
	②実験室	conv.				底分離型金属 製, 床敷使用	Fischer	SPF	9 / 12	75.0
							Sprague Dowley	conv.	1 / 1	100
講座	①癌研究所	conv.	専用単独	クリンケージ 床敷使用	150	Buffalo	conv.	0 / 5	0	
	②第2病理学	コイトトロン conv	コイトトロン	クリンケージ 床敷使用	120	Wistar	conv.	0 / 6	0	
						③公衆衛生学	conv.	排気装置	金属製5連	25
計					2,545			30 / 65*	46.2	

\* 採取された73血清中65血清のみ抗体測定可能  
 conv : conventional

別も無関係で、SPF ラットは購入後の飼育環境 (conventional) の下で次第に感染を受けていったと考えられる。

表2はラットの体重と抗体陽性率の関係で、採血した全例について体重別の陽性率を右端の欄に示した。体重 200 g 未満では全例陰性であったが、200 g 台、300 g

表2 ラットの体重とKHF抗体陽性率

体 重 (g)	臨床動物実験室		基 礎 動 物 舎		講座(公衛,2病,癌研)		計		体重別陽性率 (%)
	陰 性	陽 性	陰 性	陽 性	陰 性	陽 性	陰 性	陽 性	
100~199	2	0	5(4)*	0(0)	2	0	9	0	0
200~299	0	0	5(1)	7(7)	8	0	13	7	35.0
300~399	1	1	7(2)	5(5)	5	0	13	6	31.6
400~499	0	0	0(0)	3(3)	0	0	0	3	100
500~	0	1	0(0)	13(13)	0	0	0	14	100
計	3	2	17	28	15	0			
場所別陽性率	40.0%		62.2%		0%				

\* ( ) 内はラット室のみの結果

表3 動物飼育関係者および

被 調 査 者	発 病 時 期	発 熱			筋 肉 痛 等			腹 部 症 状			尿 所 見			出 血 傾 向			
		体 温 (℃)	有 熱 期 間 (日)	悪 寒 戦 り つ	筋 肉 痛 (腰 痛)	頭 痛	重 篤 感 (消 耗 感)	腹 痛	下 痢	嘔 吐	蛋 白 尿	初 期 の 乏 尿	下 熱 後 の 多 尿	鼻 出 血	口 蓋 粘 膜 の 出 血 斑	皮 膚 の 出 血 斑	
飼 育 者	A*	1981. 1	40	4	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○
	B	—															
	C	—															
	D	—															
	F	—															
	G	—															
	J	—															
	K L	—															
管 理 関 係 者	H*	1981. 3	40	6	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	?	○
	I	—															
	M	—															
	N	—															
研 究 者	O	1979. 8	39.5	4	○	○	○	○	?	○	○	?	○	○	○	?	?
	P	1979. 12	39	4	×	○	○	○	×	×	×	?	?	?	?	?	?
	Q	1980. 12	37.8	1	×	○	×	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×
	R	1981. 1	39.6	7	○	○	○	○	×	×	○	○	×	×	×	×	×
	S*	1981. 2	39.3	5	○	×	×	○	×	×	○	○	○	○	×	?	×

\* Aは臨床症例 1) M. H. と, Sは臨床症例 2) M. K. と, Hは臨床症例 3) H. N. とそれぞれ同一人である。

\*\* 臨床編参照  
抗体検査結果の(一)は定性試験による陰性を示す。

台ではそれぞれ 35.0%, 31.6%と陽性率が上昇し, 400 g 台および 500 g 以上では全例において感染が認められた。病原体で汚染されていた臨床動物実験室および基礎動物舎ラット室のみに限定して同様体重別の陽性率を見ると, それぞれ 0/6(0%), 7/8(88%), 6/9(67%), 3/3(100%), 14/14(100%)となり, 体重 200~400 g の動物において本病原体の感染伝播が活発であったことがうかがわれた。購入時のラットは大部分 (約 8 割程度) が体重 200 g あるいはそれ以下であることを考慮すると, 体重の増加は動物の週 (月) 齢を反映し, 従ってまた購入後の本施設における飼育期間とも関係していることが考えられ, この意味で上記の結果は注目に値しよう。

なお抗体価の値は 1:32~1:1024 に分布し, 抗体価の高さと体重との間には明瞭な相関は認められなかつ

た。

ラット以外の動物については, いまだ抗体価の測定は行われていない。

### 3・2 動物飼育室関係者および動物実験従事者の感染状況

本件発生後の 1 月 9 日, 患者 M. H. (以下本報においては A と省略する) の血清学的診断のための採血と合せて日常実験動物に接している動物飼育室関係者全員の採血が行われた。これらの血清は, 前述のアンケート調査の結果本症を疑われた動物実験従事者 5 名の血清と共に, 李教授の下で KHF 抗体の測定に供された。表 3 はその結果を示している。1 月 9 日の時点で飼育施設関係者 12 名については, 患者 A を除き 1 名 (B) のみが抗体陽性で抗体価も 1:512 と高値を示し, この感染がごく最近のものであることを強く示唆した。また

動物実験従事者に関する調査

医師診断の状況			転 帰		実験動物との関係				血清中 KHF 抗体検査結果						
医師にかかった	入院した	医師の診断病名	完全回復	その他	発病前実験動物	マウス使用	ラット使用	その他の動物	採 血 (1981年)						
									1 回 目		2 回 目		3 回 目		
									時 期 (月)	抗 体 価	時 期 (月)	抗 体 価	時 期 (月)	抗 体 価	
○	○	流行性出血熱 (韓国型出血熱)		死亡	○	○	○		1	1024~2048					
						○	○	ウサギ	1	512	2	1024			
						○	○	ウサギ			2	128			
						○	○	ウサギ	1	—	2	—			
						○	○	イヌウサギ	1	—	2	—			
						○	○	モルモット	1	—	2	—			
								ハムスター	1	—	2	—			
○	○	流行性出血熱 (韓国型出血熱)		**	○	○	○	ウサギ	1	—	2	—	4	512	
						○	○	ハムスター	1	—	2	—			
								モルモット	1	—	2	—			
									1	—	2	—			
○	×	風邪だろ	○		○	○	○	ウサギ	1	<16					
○	×		○		○	○			1	256					
×	×		○		○	○			1	<16					
○	×	急性扁桃腺炎	○		○		○		1	64					
○	○	流行性出血熱 (韓国型出血熱)	○	**	○		○				2	2048			

動物実験従事者 5 名については、1 月あるいは 2 月の採血において、P, R および S の 3 名が抗体陽性で抗体価は 1:256, 1:64 および 1:2048 を示し、特に P および S の両者は比較的最近の感染を推測させるものであった（このうち S は既述の臨床症例の M. K. と同一人である）。

次に 1978 年 1 月より本件発生までの期間の、中央実験動物室および各講座におけるラットの飼育担当者を示すと図 2 のごとくである。表 3 および本図より、抗体陽性者はラット飼育との関係が濃厚であり、特に基礎動物舎のラット飼育担当者に集中していることが理解される。とりわけ、前述した動物の高い抗体陽性率に対応して、基礎動物舎ラット室の担当者は、既に退職して調査不能であった飼育員 E および 1981 年初頭の短期間業務に従事した F, G を除き、全員が明らかな本病原体感染の既往を有していたことは注目すべき事実である。

なお本事件発生後、中央実験動物室および各講座内飼育のラットについては可及的速やかな殺処分が行なわれたが、この間（2 月 5 日～14 日）のラットの飼育業務は図 2 のごとく専ら H, I の 2 人に委ねられた。この期間は全ラットの殺処分、平行して行われた一部動物からの採血、さらに飼育施設の消毒作業などが重なり、上記二人にとってはかなりのオーバーワークの強いられた期間であったと考えられる。2 月 14 日をもってこれらの業務は終了し、ラット以外の動物については一定の規制の下に一応従前通りの飼育体制に復帰し

た。このような状況下において、前述のごとく、3 月 27 日に上記 H（既述の臨床症例 3）H. N. と同一人）が入院し、同様本症の診断を受けるに至った。本症例は、1 月および 2 月採血の血清抗体が陰性（表 3 参照）で発病後の 4 月 10 日に抗体価の陽転が見られたこと、2 月 5 日より 10 日間ラットの飼育業務および殺処分などに関連して動物との濃厚接触があり、かつ過労の状態にあったこと、殺処分および採血の対照となった動物の一部は病原体を保有していたと推測されること、および本症の潜伏期（1～6 週）などから考えて、上記期間中の作業を通じて本症に感染発症したとしてほぼ誤りないものと思われる。

3.3 その他の調査

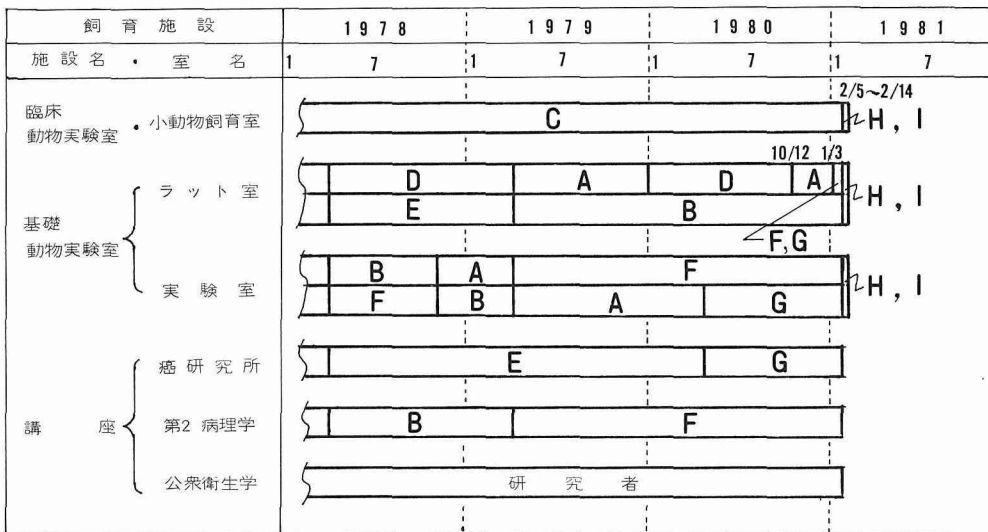
3.3.1 実験動物からの病原体の検索

ラット 85 匹（凍結 71 匹、ホルマリン浸漬 14 匹）、マウス 62 匹（凍結）、モルモット 6 匹（凍結）、ハムスター 4 匹（凍結）、計 157 検体について国立予防衛生研究所 ウイルス・リケッチャ部（大谷明部長）武田久雄室長に病原ウイルスの分離実験を依頼した（現在検索中）。

3.3.2 野鼠に関する調査

中央実験動物室、大学校舎および附属病院周辺 10 カ所にネズミ捕り器を設置し、野鼠の捕獲とその血清抗体の調査を試みたが、本学附属病院建設工事が開始されるなどの悪条件が重なり、必要数の野鼠を捕獲することができなかった。また、中央実験動物室への野鼠の侵入の可能性およびその事例について調べた結果、大学校舎 5 階に位置する基礎動物舎については外部と

図 2 ラット飼育担当者の就業場所と期間



(註) アルファベットのうち A～G は飼育者を示し、H, I は管理関係者を示す。

の隔離も良く野鼠などの侵入も認められなかったが、附属病院駐車場に隣接する臨床動物実験室 (2 階建) については過去に一度 (1979 年 5 月)、破損した裏ロアを通して野鼠が侵入し巣作りを行った事実のあったことが判明した。

#### 4 考 察

本病原体が動物実験施設に持込まれる主な経路としては、1) 実験動物業者のコロニーにウイルスの汚染があり購入した動物が感染している場合、2) 汚染研究施設からの実験動物の系統の授受を通して持込まれる場合、3) 動物実験施設・室の構造上の不備・欠陥あるいは不適切な飼育管理が原因で感染した野鼠などが侵入し、病原体が持込まれる場合が考えられている。<sup>2)</sup>

感染経路の究明を目的とした本調査においても上記の諸点が検討された。まず購入動物自体の感染の可能性に関しては、ラットを納入している飼育業者数社について、納入月日、ラットの系統、体重、納入数などを調査し、抗体調査により感染の確認された動物がいずれの業者に由来したかを追求しようとしたが、感染動物の多くは納入後かなりの日時が経過しており明確な結論を得るに至らなかった。他研究室からの実験動物の授受についても、中央実験動物室にはこれに関する信頼できる記録がなく、その実態を明らかにすることができなかった。動物実験施設の構造上の問題などについては、上述のように、臨床動物実験室では過去に一度野鼠が侵入し巣作りを行った事実が知られている。また臨床および基礎動物舎の間では時には相互に動物の移動が行われていたため、野鼠などにより持込まれた感染が臨床動物室より基礎動物舎へ拡大した可能性も全くないとは言えない。以上のように、結局、本病原体の臨床ならびに基礎実験動物室への侵入ルートについては、本調査ではこれを解明することができなかった。

実験動物間の本病原体の伝播様式についての知見は乏しい。ラットやマウスは KHF agent に感染しても外見上顕性発症せず、このため感染の証明は蛍光抗体法による抗原または抗体の検出によって行われている。<sup>1)</sup> 本方法を用いてセズジネズミで伝播実験を行った季<sup>3)</sup>によると、実験的に感染された動物は感染後最長 180 日まで同居動物に感染を伝播することが可能で、この際ダニなどの外寄生虫の関与は考えられないと言う。ラット、マウスなどの感染では感染後の一時期 (通常 1 週間後より約 1 週間) ウイルス血症が起り、ついで糞便、尿、唾液などにウイルスの排泄があり、引続いて血清抗体

の上昇が認められるとされている。<sup>2)</sup> 以上より考えると、同一ケージ内の実験動物間のウイルスの伝播は、動物相互のかなり密接な接触を通じて、糞便、尿、唾液を介して行われると推測される。

基礎動物舎では感染の確認されたラットはラット室に飼育中のもののみで、廊下をへだてて斜め向の実験室に飼育されていたラットには KHF 抗体陽性例は見いだされなかった。この結果は、本実験室には 1973 年 4 月以来 8 年にわたり交配維持されて来た系統 (Wistar King Aptekman) が飼育されていたことを考えると全く意外であり、この事実からも感染の成立には相当量の病原体の移行を可能ならしめる一定の条件の成立が必要であると考えられる。

この点に関連してラットの飼育密度について言及したい。飼育密度が過密か否かの判断、あるいは一定の室容積に対する適正飼育数算出の際に考慮すべき一条件として収容動物の種類および数と必要換気量の問題がある。基礎動物舎ラット室の場合を考えて見ると、ここでの一日平均収容数は約 1,200 匹 (1,000~1,500 匹) で、体重 200 g のラット一匹当りの必要換気量を毎時 1.27 m<sup>3</sup> として<sup>4)</sup> 室当りの必要換気量を計算すると毎時 1524 m<sup>3</sup> (1270~1905 m<sup>3</sup>) となる。これに対して以前に実測された本室の換気量 (排気量) は毎時 1166 m<sup>3</sup> で上記必要量の 76.5% を満しているに過ぎず、逆にこの様な換気条件から考えると本室の最大許容飼育数は 900 匹ということになる。さらにこの 60~70% 程度の収容率を標準とみなすと一日平均 600 匹程度の飼育が妥当と言えるかもしれない。

ラット室の飼育はこのようにならざる過密状態であったと考えられるが、対して基礎動物舎実験室におけるラットの収容数は一日平均 900 匹 (700~1,100 匹) で、この場合の必要換気量は毎時 1143 m<sup>3</sup> (889~1397 m<sup>3</sup>) である。本室の換気量 (排気量) 実測値は毎時 1642 m<sup>3</sup> あったので、最大収容数の場合でも必要換気量を十分上廻っており、換気条件は上記ラット室に比して良好であったことが判明した。

次にラットの飼育ケージについて触れてみたい。臨床動物実験室ならびに基礎動物舎実験室におけるラットの飼育にはクリーンケージ (日本クレア製) が用いられ週 2 回の床敷の交換が行われていたが、上記ラット室における飼育ケージはこれと異なり、尿尿は底に張られた金網の粗い網目を通して約 10 cm 下の新聞紙を敷いた共通の汚物受け (2 ケージに共通) に落下する様に設計された所謂ブラケットタイプのものであった。汚物の清掃のために行われた毎日の新聞紙の交換の際

に舞い上った、乾燥した尿尿に汚れた塵埃により、同室内での感染が拡大したということも考えられるかもしれない。

動物の体重と抗体陽性率との相関も注目される。勿論体重はラットの種によりかなり相違するが、基礎ならびに臨床の汚染ラット室で観察された体重 200 g 未満：0%，200 g 代：88%，400 g 以上：100%陽性という結果は飼育開始後比較的短期間内の感染を示唆し、本病原体の伝播の激しさを物語るものと言えよう。

一方、動物から飼育者および研究者への感染については動物のケージ交換などの際の排泄物の吸入によって感染（飛沫感染あるいは塵埃感染）するか、またはウイルス排出動物の解剖などを行う際に血液、臓器、組織より飛散するエアゾールを吸入するとか、不用意に経口感染することなどが考えられている<sup>2)</sup>。前述のごとく、基礎動物舎ラット室の飼育担当職員は患者Aを含めその殆んどが抗体陽性で感染の既往を有していたことは注目すべきで、上述した動物の汚物の清掃作業は動物間の感染伝播を促進すると共に、動物から人への病原体の伝播にも一役買っていた可能性が考えられる。これに対して患者Hについては、短期間に集中的に行なわれたラットの飼育業務および殺処分、一部動物からの採血などの業務を通して多数の動物との密接濃厚な接触があり、このためにいずれかのルートより感染を受け、この間の肉体的過労も災いして発症に至ったものと考えられる。

今回の調査では、動物実験に従事した研究者で何らかの症状を呈した者5名中3名に感染の既往が認められたが、調査対象の拡大により研究者の感染も増加することが予想される。

さて本症の予防対策については、既に文部省からの指針等<sup>5)</sup>も提出されているが、ここで今回の本学施設における本症の流行ならびにこれに対する防疫措置を通して気づいたいくつかの事項を指摘しておきたい。

本件発生に対処して作られた対策委員会において、感染源動物である可能性の最も高いラットについては全ての速やかな殺処分と焼却、その他のマウス、ハムスター、モルモットなどの齧歯類についても可能な限りの殺処分を行うこと、2カ月間の繁殖および搬入・移動の禁止を行うことが決定された。施設内の動物より抗体検査のための採血を行うと共に、動物の殺処分終了後、施設内の消毒を実施した。本件発生時にとられたこれらの措置はその後通達があった本症の予防指針<sup>6)</sup>に照合して見ても妥当なものであったと考えられる。

動物実験および飼育関係者における本症の流行の場

合、病原体が実験動物に持ち込まれる経路としては、前述のように、先ず実験動物業者の保有するコロニーの動物自体にウイルスの汚染がある場合が考えられる。今回の流行においては購入動物が既に感染していたか否かを確認することはできなかったが、この点に関する今後の対応策として、ラットおよびマウスの導入はSPFレベルのものとするのが決定されている。

他大学研究室等からの実験動物の受入れも汚染の重要なルートであると言われている。今後はこの点のチェックを厳重に行くと共に、中央実験動物室にはこの種の動物を絶体で持込まないよう注意が必要である。

購入後の動物の飼育管理に関しては、本件発生時の飼育施設は多くの不備な点を有していたことが指摘される。野鼠の侵入などは全くの論外として、上述のように、過密飼育、換気空調条件がまず問題となろう。この点について新施設においては、室容積、換気量に応じた適正飼育数を厳守すると共に、空気の流入・排出が各室毎に独立であるように改められることになった。

我国における本症の報告では1960年大阪梅田地区での流行<sup>7)</sup>および最近の東北ならびに静岡地方での散発発生<sup>8)</sup>を除き、患者の殆どは実験動物と接触する飼育施設関係者および研究者であり、従って本症の予防においてはこれらハイリスク・グループの人達の実験動物取扱の際の注意ないし態度の重要性を強調しなければならない。飼育関係者については特にケージ交換の際の床敷等から発生する乾燥した排泄物および塵埃の吸入による感染、研究者については動物解剖の際の臓器組織との接触を介しての感染の予防に対する細心の注意が必要で、これらの操作は外部へ気流が逆流しないセーフティキャビネット内で行うことを原則とすべきであろう。また患者Hの例からも理解されるごとく、疲労等の身体条件の悪化は感染発症の誘因となることが考えられるので、実験動物取扱いの際には日常の健康管理への各人の配慮が極めて重要である。

これらに加えて、関係者および動物の血清抗体の定期的検査は、個体の感染、感受性の有無の判定のみならず、本症発生の危険性の事前の予知のためにも不可欠であり、このためにも国内における本病原体に対する検査体制の一刻も早い確立が望まれる。

最後に本件の発生原因の調査とその対策を行う過程で気づかれた若干の事項を含め、目下建設中の新動物実験施設における主要な改善点を付記して本考察の終りとしたい。

#### 1) 施設設備に関する留意事項

- ① ラットおよびマウスの飼育施設はBarrier施設ま



たはそれに準じ、管理運営は SPF 方式を原則とすることによって、各種病原体の施設への侵入を予防して動物間の感染を防ぐと共に、施設職員および研究者をバイオ・ハザードから守る。

② 飼育室は全て前室を備え、できるだけ室数を多く設ける (大部屋での飼育を避ける)。

③ 空調は他の室への病原体の伝播を防ぐ意味から一室封じ込めを理念として、空調差圧について飼育室を正、前室を負、および廊下を正の関係に設備する。

④ 糞尿などの排泄物の乾燥による室内対流などを避ける意味から、自動水洗方式を伴わないブラケット式ケージは使用しない。

## 2) 管理体制における留意事項

① ラットおよびマウスの管理で SPF 方式をとる場合、施設に導入する動物、飼育器材、実験器材、空気、水および入室する人については、全て必要な消毒滅菌操作および除菌操作を経ることとする。また施設外に運び出す使用後の汚染物等についても、必要な消毒滅菌の措置を行うなど、作業動線と衛生動線を明確にして環境条件の保持に努める。

他の場合もこれらに準ずることとする。

② 動物実験の際の動物の取扱いおよび、床敷のかき取り作業はセーフティキャビネット内で行う。

③ 動物の飼育密度に留意し、過密飼育を行わない。

④ 飼育室での感染の継続を遮断する意味からは、一実験一室が望ましく、終了後に一度動物を零とすることが望ましい。大学施設においてはその完全な実施は必ずしも容易ではないがそうした理念のもとに管理体制の確立を図る。

## 5 結 論

1981年1月～3月、本学中央実験動物室において流行性出血熱 (韓国型出血熱: KHF) 患者が発生した。本病原体の侵入ならびに伝播経路の調査を行い以下の結果を得た。

1) 動物血清の KHF 抗体の検索を行うためにラット、マウスを含む各種動物より採血を行った。同時に動物飼育室関係者全員および動物実験従事者 (最近発熱、頭痛、筋肉痛、蛋白尿等を呈した者) からも採血し抗体測定を行った。

2) 抗体測定の終了したラットについてみると、抗体陽性ラットは中央実験動物室 (臨床動物実験室および基礎動物舎) 内飼育のラットに限定され (30/50)、講座内施設で飼育していた動物には陽性例は認められな

かった (0/15)。また基礎動物舎のラットはラット室および実験室の一部の 2カ所で飼育されていたが、感染はラット室の動物のみに証明された (陽性率 28/34 および 0/10)。

3) これら汚染室に飼育中のラットの抗体陽性率を体重別に見ると、200 g 未満: 0/6 (0%), 200 g 台: 7/8 (88%), 300 g 台: 6/9 (67%), 400 g 以上: 17/17 (100%) となり、多くの動物は本室における飼育開始後の比較的早期に本病原体の感染を受けたことが推測された。

4) 動物飼育室関係者については、患者 A 発病後の 2月13日時点での調査によると、A を含む 3名が血清抗体陽性で、その値も可成の高値を示した。さらに、その後本施設内動物の飼育・殺処分、採血、消毒業務に従事していた 1人 (H) が本症に罹患すると共に、抗体価の陽転を見るに至った。

5) これらの抗体陽性を呈した飼育室関係者 4名は、いずれも基礎動物舎ラット室の動物との密接な接触の機会を有していたことが判明した。

6) ラットあるいはマウスを用いる研究に従事し、最近発熱等の臨床症状を呈した 5名については、3名が抗体陽性で、内 2名は比較的最近の感染を思わせる高い抗体価を示した。

7) 今回の調査では、本病原体が本中央実験動物室に導入された時期および経路についてはこれを解明することができなかったが、上述の結果から、1980年末より 81年初頭にかけて、本学中央実験動物室において飼育中のラットの間で本病原体の頻繁な感染伝播が進行中であったことが明らかとなった。

8) ラットが感染後長期間病原体を排泄し続けることを考えると、動物から飼育担当者への病原体の伝播は、動物のケージ交換などの際の排泄物 (塵埃) の吸入による感染の可能性が最も大きいと推測された。

9) 今回の事件に対してとられた対策および今後の再発防止の上で留意すべき諸点を述べ、これらに基づいた現在建設中の新動物実験施設の設備・管理運営上の主要な改善点について述べた。

稿を終えるにあたり、動物および人血清の抗体調査に御協力いただくと共に、本件の制圧対策に種々御助言をいただいた大阪大学微生物研究所川侯順一教授並びに山之内孝尚教授に深謝する。

## 文 献

1. Lee, H. W., Lee, P. W., and Johnson, K. M. :

- Isolation of the etiologic agent of Korean Hemorrhagic Fever. *J. Inf. Dis.* **137**, 298-308 (1978).
2. 川俣順一：動物実験における人獣共通感染症，特に流行性出血熱の現状調査とそれらの防止対策の研究—研究報告書，昭和55年度科学研究費補助金(総合研究A)研究成果報告書(1981).
  3. Lee, H. W.: Intraspecific transmission of Hantaan virus, etiologic agent of Korean Hemorrhagic Fever, in the rodent *Apodemus Agrarius*. Proc. "Working Conference on Rabies, Arbovirus including Dengue, Korean Hemorrhagic Fever and Viral Gastroenteritis" Sponsored by the Japan-U. S. Cooperative Medical Science Program (Oiso, Japan) p28 (1980).
  4. 環境調節実験室委員会小動物班(文部省総合研究班): 実験動物飼育施設の建築及び設備計画の基準案. *実験動物* **15**, 17-41 (1966).
  5. 文学情第161号: 動物実験における人獣共通感染症感染事故の防止について. 昭和54年4月25日通知.
  6. 文学情第215号: 流行性出血熱(韓国型出血熱)予防指針等について. 昭和56年7月10日通知.
  7. 田村俊秀, 八倉隆保: 流行性出血熱—大阪の流行を中心として—. *感染症* **10**, 13-21 (1980).
  8. Umenai, T., Watanabe, M., Sekino, H., Yokoyama, S., Kaburagi, T., Takahashi, K., Lee, H. W. and Ishida, N.: Korean hemorrhagic fever among rural residents in Japan. *J. Inf. Dis.* **144**, 460-463 (1981).