

感染症のモニタリングと発生時の対応について —中外製薬株式会社における手順の紹介—

渡邊利彦
中外製薬株式会社

要 約

中外製薬株式会社では、ある時期に施設内で感染症が頻発した経験から感染症予防や感染症発生時の対応について、細部にわたって見直しを行った。特に発生後についての対応は病原体の影響度を人の健康被害、動物の健康被害、試験成績に与える影響の3点から再評価し、感染症が発生した場合は、その影響度によって段階的に対応が取れるようにした。このことにより、発生後に迅速に対応が可能となり、感染の拡大を予防するだけでなく、一部実験継続を認めることによって、出来るだけデータを収集することが可能となり、動物福祉と研究開発の両面に配慮することが可能となった。

幸い、その後統御対象病原体の感染発生を経験していないが、今後も感染症を発生させないためにも、国内外に係らず国際的な動向を見据えた対応が不可欠であると感じている。

1. はじめに

各実験動物施設では統御対象病原体（以下 SP）を選定し定期的にモニターを実施している。これにより、動物の微生物学的な品質を保証し、動物実験で感染による影響がないことを担保している。SPの項目は各実験動物施設によって様々であるが、SP選定根拠は過去から綿々と受け継がれたものが多く、設定根拠があいまいになっていないだろうか。

感染症の流行や病原体の重症度の見直しなどもあり、SPについて一定の根拠をもって決め、定期的な見直しをしていく必要がある。

西暦2000年の初頭に当社では感染症が頻発した。ほとんどの原因がブリーダーで既に汚染された動物が搬入されたことであったが、臨床症状は認められず、菌培養や抗体検査による摘発であった。

当時は、陰性を前提とした検査体制であり、ブリーダーから汚染された動物が搬入されることは想定外だった。また、実験の進捗や重要性に左右され、動物室のクリーンアップまでの期間が長期化する場合もあり、感染症発生後の対応が後手に回り、場当たり的になったことは否めなかった。

それらを教訓に、改めてSPの選定根拠を明確にし、

発生後の対応について詳細に決定した。SPは影響度を考慮してカテゴリーを定め、影響度が低い場合は実験継続を可能とした。

2. 統御対象病原体の選定

SPの選定は動物への病原性や実験成績に与える影響と併せて人の健康被害について考慮することが重要である。当社ではこれら3つの影響を、優先度の順に、第一に「人への影響」、第二に「動物への影響」そして第三に「実験への影響」としてSPを選定した。これらの根拠として、主に人への影響は国立感染症研究所病原体等安全管理規定の別表1、付表1-1、病原体等のリスク群による分類（BSL分類）[1]を参考に、動物や実験への影響は公益財団法人実験動物中央研究所 ICLAS モニタリングセンター（実中研）による微生物カテゴリー [2]を参考にした。また、免疫が正常な動物と免疫不全動物ではそれぞれ影響度が異なるため別々に基準を定めた。

BSL分類はレベル1「病原体等取扱者および関連者に対するリスクが無い、あるいは低リスク」、レベル2「病原体等取扱者に対する中等度リスク、関連者に対する低リスク」、レベル3「病原体等取扱者に

表1 中外製薬(株)のカテゴリー分類とその根拠

中外製薬 カテゴリー	免疫正常動物		免疫不全動物	
	実中研	BSL	実中研	BSL
I	A	3以上	A	3以上
II	A, B	2以下	A, B, C, D	2以下
III	C, D, E	2以下	E	2以下

対する高リスク、関連者に対する低リスク」、レベル4「病原体等取扱者及び関連者に対する高リスク」の4段階になっている。

また、実中研のカテゴリーはA. 人獣共通感染症, B. 伝染力が強く動物を致死させる恐れがある微生物, C. 致死させることはないが発病あるいは不顕性感染を起こす微生物, D. 日和見病原体, E. 通常病原性はないが、飼育環境の指標になる微生物となっている。

当社では上記を基準としてカテゴリーを3段階に分類した(表1)。以下にそれぞれのカテゴリーを紹介する。

〈カテゴリーI〉

人獣共通感染症で、ヒトが感染した場合、重篤な状況に陥る可能性があると考えられる病原微生物(BSL3以上の病原微生物)による感染が発生した場合はカテゴリーIとした。

〈カテゴリーII〉

対応Iの病原微生物以外で、ヒトに感染する危険性もしくは動物実験のデータに対する影響を払拭できない場合(以下の条件に該当)はカテゴリーIIとした。

- ・実中研のカテゴリー分類で「A:人獣共通伝染病」および「B:伝染力が強く動物を致死させる恐れがある微生物」に分類されている病原微生物
- ・実中研のカテゴリー分類に入っていない病原微生物の場合、動物からヒトに感染した症例がある疾病(人獣共通感染症)の原因微生物もしくは動物への病原性が強く、動物間で伝播が起りやすいと判断された病原微生物
- ・免疫不全動物においては、更に実中研のカテゴリー分類で「C:致死させることはないが発病あるいは不顕性感染を起こす微生物」、「D:日和見病原体」に分類されている病原微生物

〈カテゴリーIII〉

対応Iおよび対応IIの対象病原微生物以外の病原微生物による感染が発生してもヒトあるいは動物実

験データに与える影響が少ないと考えられる場合はカテゴリーIIIとした。

3. カテゴリー分類と病原体

上記のカテゴリーごとにマウスおよびラットの病原体を2011年に選定した結果、従来項目に入れていなかった *Citrobacter rodentium* が新たにSPの項目として加えられ、*Pasteurella pneumotropica* が免疫不全動物の対応のみとなった(表2)。これらSPについては、3年に1回の見直しを行っているが、現在まで、取捨された項目は無い。

4. 統御対象病原体と発生時の対応

カテゴリーをIからIIIに分類し、それぞれの感染症が発生した時の対応を定めた。即ちカテゴリーIでの対応は当局への届け出とともに、動物施設全館を閉鎖する。また、カテゴリーIIは当該動物室で飼育している動物の安楽死処置を行い、速やかにクリーンアップする。そして、カテゴリーIIIでは当該動物室を隔離するが動物の実験継続を可能として、出来るだけ実験データを収集できるようにした。それぞれの詳細な対応について以下に記載する。

〈カテゴリーIの対応〉

動物飼育区域および関連施設(洗浄室、飼育区域外の動物実験室等)の立ち入りを全て禁止して、全社的なリスク管理担当部署を通じて管轄する地方厚生局に連絡、相談する。

〈カテゴリーIIの対応〉

病原微生物が確認された動物室は直ちに汚染動物室として隔離し、関係者以外の立ち入りを禁止する。当該動物室の全ての動物について実験を中止し、病原体の検査を進めるとともに、安楽死処置を行う。

〈カテゴリーIIIの対応〉

病原微生物が確認された動物室は汚染動物室とし

表2 中外製薬(株)におけるマウスおよびラットの統御対象病原体一覧

病原微生物	対象微生物		カテゴリー	
	マウス	ラット	免疫正常	免疫不全
Hanta virus	—	●	I	I
Salmonella spp.	●	●	II	II
Pneumocystis carinii	■	■	—	II
Mouse hepatitis virus	●	—	II	II
Sendai virus	●	●	II	II
Mycoplasma pulmonis	●	●	II	II
Citrobacter rodentium	●	—	II	II
Sialodacryoadenitis virus (SDAV)	—	●	III	II
Bordetella bronchiseptica	—	●	III	II
Corynebacterium kutscheri	●	●	III	II
Clostridium piliforme	●	●	III	II
Streptococcus pneumoniae	—	●	III	II
Pasteurella pneumotropica	■	■	—	II
Helicobacter hepaticus	■	■	—	II
Helicobacter bilis	■	■	—	II
Staphylococcus aureus	■	■	—	II
Pseudomonas aeruginosa	■	■	—	II
Intestinal protozoa	●	●	III	III
Pinworms	●	●	III	III
Ectoparasites	●	●	III	III

●：全ての動物，■：免疫不全動物のみ対象，—：対象外。

て隔離して、関係者および当該動物室利用者以外の立ち入りを禁止する。感染症統御の観点から動物の安楽死処置を進め、動物室を消毒することが望ましいが、動物の飼育および実験は継続可能とする。物品搬出入については消毒などを十分にいき衛生管理に努めるものとする。

なお、当該動物室で飼育継続中は継続的に検査を実施し、感染の拡大が確認された場合は当該動物室以外の動物室について検査を行う。そして他動物室への感染の拡大が確認された場合にはカテゴリーⅡの対応に移行する。

5. カテゴリー分類と封じ込めの考え方

カテゴリーⅡでは飼育動物室の封じ込めを行い、速やかに安楽死処置を行うが、カテゴリーⅢの場合は封じ込めにより継続飼育を可能とした。いずれの場合も基本的には汚染動物室から感染を広げないことが前提である。しかし、カテゴリーⅡは、施設へ

の影響が大きいことから、全ての物品の持ち出しを禁止としているのに対して、カテゴリーⅢの場合はデータを最大限取得することを考えて、最低限の物品の搬出入を可能としている。以下のそれぞれのカテゴリーにおける封じ込めについて具体的に紹介する。

〈カテゴリーⅡの対応〉

許可された者以外の入室を禁止し、入室する場合は衣服の上からティスポ紙つなぎ等を重着して、退室時にはそれらを全て当該動物室に留め置くこととした。そして、当該動物室に入室した際は、同日の他動物室への入室を禁止とした。このように、汚染の可能性のあるものは動物室外に持ち出さないように工夫した。

〈カテゴリーⅢの対応〉

当該動物室の利用者のみの入室を可能とし、通常の手順での入退室で良いこととした。当該動物室か

らのデータや試料の持ち出しも可能とするが、指示のあった適切な消毒を施すこととした。また、当該動物室へ立ち入ったものは、他動物室への入室は推奨しないが、やむを得ず入室する場合は、更衣室で新たな着衣に交換することとした。

6. SP 項目の定期的な見直しの重要性

先述したように当社では3年に1回のSP項目の取捨と検査頻度の見直しを行っている。感染症に関する研究や技術開発は日進月歩である。微生物の病原性などの研究が進み、かつて言われていたほど重症化しないことが確認される一方、新たに病原性が見いだされる微生物も報告される。また、遺伝子改変動物や免疫不全動物などを扱うことが増えたため、思わぬ病原性を示す微生物が報告されている。

遺伝子改変動物や病態モデル動物について実験動物の授受を行う機会が増えており、大学や企業の間での授受は国内のみならず、国際的になってきていることから、国際的な動向についても把握しておく必要がある。

このように、感染症を取り巻く状況は常に変化していることから、自施設で設定しているSPについても、新たな知見や情報をもとに常に見直す必要があると考える。

〈施設により異なる SP 項目〉

定期的なSPの見直しに際しては、取引のある施設のガイドラインを十分に考えておく必要がある。一番基本となるものは、取引先のブリーダーのヘルスマonitoringの状況である。例えば、マウスのウイルスについて国内のブリーダーの検査項目について各社のホームページを比較すると、SP項目と検査頻度は一律ではないことがわかる。また、大学と取引がある場合は国立大学法人動物実験施設協議会(国動協)による実験動物の授受に関するガイドライン[3]の検査項目を参考にすると良い。

また、海外と動物の授受が発生される場合は、American Association for Laboratory Animal Science (AALAS) と Federation for Laboratory Animal Science Associations (FELASA) のワーキンググループによるげっ歯類の輸送時の検査項目が参考になるかもしれない[4]。

Lactic dehydrogenase elevation virus (LDEV) を例にとると、国動協では免疫不全では陰性であることが望ましいとされているが、いくつかの国内ブリーダーでは検査対象としていない。

このような項目をSPとして選択する場合は、ブ

リーダーからの動物の受け入れ時に、どのように陰性を担保するのか、あらかじめ考えておかなければならない。また、AALAS/FELASA ワーキンググループの health monitoring report の項目にも LDEV は含まれていることから、海外輸出の場合は検査対象として取り扱うことを考慮する必要がある。

〈感染症流行と SP 項目〉

また、微生物の検査機関が充実することにより、各施設が簡単に検査を依頼して結果を得ることが出来るようになった。このことにより、検査機関によって全国的な感染症の流行が把握できるようになってきた。

実中研の報告では、2017年5-12月の検査により、8施設由来のマウス18匹でCAR bacillus (*Filobacterium rodentium*) 陽性が確認され(陽性率0.1%)、その18匹のうち11匹で肺病変が確認されたことから、監視項目(*)として設定したとの報告がもたらされた[5]。

このような流行の兆しを示すような病原体については自施設の検査頻度を上げていく必要があるかもしれない。それにより、自施設の感染症予防ばかりではなく、国内の大規模な感染症の流行を未然に防ぐことが出来るかもしれない。

(*)監視項目:実中研のコアセットに含まれないが、散見される陽性項目のうち、特に病変との関連性が強い微生物に関して実中研が設定した[5]。

7. 最後に

感染症対策は予防措置のみならず、発生後の対応についても十分に考えておく必要がある。封じ込めの範囲やサーベイとクリーンアップの方法など、感染症が発生した色々なケースを想定して対策を講じることが必要である。

また、SP項目については一度決めてそのままにするのではなく、感染症の様々な情報を入手して、一定期間ごとに見直していくことをお勧めする。

動物の国際的な授受が活発になってきていることから、海外から感染症が持ち込まれるリスクも否めず、国際的な動きにも注目しておかなければならない。

AALAS/FELASA ワーキンググループが動物の授受時の health monitoring report のフォーマットを提示しているが、日本も国際的なハーモナイズを意識した取り組みを始める必要があると感じた。

今回、執筆にあたり様々な施設のSP検査項目を調査したが、その記載方法は様々であり、一様に比較するのに非常に不便であった。せめて、微生物モニタリングレポートの共通フォーマットを準備して、

それに基づいて各施設が成績を報告するようにはできないものだろうか。

最後に、当社では自家繁殖コロニーを有しているが、実験動物の区域とは異なる物品や入退館動線が設けられており、今回紹介したSPとは別の基準を設けて統御を行っており、自家繁殖動物においては過去に感染症が発生した経験はない。

参考文献

1. 国立感染症研究所. 国立感染症研究所ホームページ, 安全管理規程. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/from-biosafe/8136-biosafe-kanrikitei.html> (Cited: August 22, 2018)
2. 公益社団法人実験動物中央研究所. ICLAS モニタリングセンターホームページ, 微生物カテゴリ. https://www.iclasmonic.jp/microbiology/category/category_a.html (Cited: August 22, 2018)
3. 国立学校法人動物実験施設協議会. 国立学校法人動物実験施設協議会ホームページ, 実験動物の授受に関するガイドライン. http://www.kokudoukyou.org/index.php?page=kankoku_juju (Cited: August 22, 2018)
4. Pritchett-Corning, K.R., Prins, J.B., Feinstein, R., Goodwin, J., Nicklas, W., and Riley, L. 2014. AA-LAS/FELASA working group on health monitoring of rodents for animal transfer. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* 53: 633–640.
5. 公益社団法人実験動物中央研究所. ICLAS モニタリングセンターホームページ, トピックス一覧, トピックス詳細. https://www.iclasmonic.jp/topics/topics_180702.html (Cited: August 22, 2018)