

サ ル 痘

森川 茂[†] (岡山理科大学獣医学部微生物学)



はじめに

サル痘はサル痘ウイルスによる限局性から全身性の皮膚病変、発熱、リンパ節腫脹などを主徴とする急性発疹性疾患で、重症例では天然痘に非常に類似した症状を呈する。世界保健機構 (WHO) により 1980 年に根絶が宣言された天然痘 (痘そう) は自然感染では人のみが感染するが、サル痘は多くの動物に感受性がある。サル痘は、1958 年にカンクイザルの天然痘様疾患として初めて報告された [1, 2]。サル施設でのサルにおけるサル痘流行では、発症したサルの致死率は 3~48%であった。1970 年にザイル (現在のコンゴ民主共和国) で人のサル痘患者が初めて報告された [1-3]。その後、人のサル痘は中央・西アフリカの主に熱帯雨林で散発的に流行している。しばしば先進国での輸入症例があったが、2003 年に輸入動物を起源とする米国でのサル痘の流行が報告された。本年 5 月に欧州でサル痘患者が報告されたサル痘は、人から人の感染が継続しており、7 月 29 日時点で、79 カ国で 22,141 人の患者が報告されている [4]。日本でも 4 名 (8 月 10 日現在) の輸入症例が東京で確認されている。また、ブラジルでリンパ腫を患っている患者が死亡した。その後スペインで 2 名、インドで 1 名が死亡している。サル痘は、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 (感染症法) で 4 類感染症に指定されているため、診断した医師は直ちに保健所に届出の必要がある。動物のサル痘に関しては、届出に関しては規定されていない。

サル痘ウイルス

サル痘ウイルスは、病原性ウイルスでは最大の DNA ウイルスであるポックスウイルス科オルソポックスウイルス属に分類され、約 197,000 塩基対の直鎖状の DNA ゲノムに約 200 の遺伝子をコードしている。ゲノム中央部の約 100 遺伝子がウイルスの増殖に必要で、オルソポックスウイルス間で高度に保存されているため、異

なる種のオルソポックスウイルス間で免疫が強く交差する。サル痘ウイルスは、遺伝的に異なるコンゴ盆地型と西アフリカ型があり、前者はコンゴ民主共和国でしばしば流行しているが、病原性が高く致死率は最大で 11% である。一方、西アフリカ型のサル痘は、ほとんどが軽症で回復するが、小児、妊婦、免疫不全の人が感染すると重症化するリスクがあり、致死率は 0~3.3% である。現在、アフリカ以外で人から人への感染で患者が増加しているサル痘は、ナイジェリアで流行している西アフリカ型のサル痘に由来するため、軽症例が多い。西アフリカ型は旧来のウイルスとナイジェリアで 2017 年から流行しているウイルスは遺伝的にやや異なり、別のクレードに分けられている。

疫 学

上述したように、1958 年にデンマークのポリオワクチン製造のために世界各国から霊長類が集められたサル施設で、シンガポールから輸入されたカンクイザルに天然痘様の感染症としてサル痘が初めて報告された [1, 2]。サル痘は、アフリカの齧歯類を自然宿主とすると考えられているが、多くの動物に感受性があるため自然宿主の動物種は未だ同定されていない。これまでにアフリカで捕獲された野生動物からサル痘ウイルスが検出されたのは、キリス (*Funisciurus* spp.) 3 匹、アフリカオニネズミ (*Cricetomys emini*) 1 匹、トガリネズミ 1 匹、スーティーマンガベイ 1 匹の計 6 匹だけである。一方、コンゴ民主共和国での野生動物の調査では、キリス、2/6 (33.3%)、アフリカヤマネ (*Graphiurus lorraineus*) 1/13 (7.7%)、アフリカオニネズミ 1/9 (11.1%)、タイヨリス (*Heliosciurus* sp.) 1/3 (33.3%)、rusty-nosed rat (*Oenomys hypoxanthus*) 1/22, 4.5%、ハネジネズミ (*Petrodromus tetradactylus*) 1/17 (5.9%) から抗体が検出されている。実験感染では多くの齧歯類がサル痘ウイルスに感受性があるが、特に若齢動物で重症化する (表 1) [5]。カンクイザルへの実験感染では、コンゴ盆地型も西アフリカ型サル痘ウイルスも致死感染を起こすが前者がより強毒である (図) [6]。

[†] 連絡責任者: 森川 茂 (岡山理科大学獣医学部微生物学)

〒794-8555 今治市いこいの丘 1-3

☎ 0898-52-9078 FAX 0898-52-9022

E-mail: s-morikawa@ous.ac.jp

表1 実験感染で感受性が明らかな齧歯類動物

	Genetic Diversity	サル痘ウイルスの種類	接種経路	接種力価	潜伏期間(日)	発疹	50%致死量	致死率(%)	死亡までの日数
ウサギ	Outbred	西アフリカ型	静脈内	1.0E+07	5~6	全身		8	
			皮下	1.0E+05		部分から全身		0	
			経口	1.0E+09		なし		0	
ウサギ (10日齢)	Outbred	西アフリカ型	経口	1.0E+06	4~6	全身		85	4~14
			経鼻	1.0E+06		なし		83	4~5
ラット (1~3日齢)	Outbred	西アフリカ型	経鼻	10~1000		なし		100	5~6
コットラット	Outbred	西アフリカ型	静脈内	1.0E+05				100	4~5
			経鼻	1.0E+05				50	4~5
キタリス	Outbred	コンゴ盆地型	種々	1.0E+06	1~5	なし		100	7~8
アフリカのリリス	Outbred	コンゴ盆地型	経鼻	1.0E+05		なし		100	
ジリス	Outbred	西アフリカ型	腹腔, 経鼻	1.0E+05	4~5	なし		100	6~9
		西アフリカ型・コンゴ盆地型	皮下	1.0E+02	3~5	なし	<1	100	6~11
プレーリードッグ	Outbred	西アフリカ型	腹腔	1.3E+05	4	なし		100	8~11
		西アフリカ型	経鼻	1.3E+05	4	唇, 舌		60	11~14
		西アフリカ型	経鼻	3.2E+04	9~12	全身	1.30E+05	0	
		コンゴ盆地型				全身	5.90E+03	25	13
BALB/cとC57BL/6マウス	Inbred	西アフリカ型・コンゴ盆地型	経鼻, 腹腔	1.0E+05	6	なし		0	
SCID BALB/cマウス	Inbred	西アフリカ型・コンゴ盆地型	腹腔	1.0E+05	5~7	なし		100	9~11
stat-/-C57BL/6マウス	Inbred	コンゴ盆地型	経鼻	4.7E+01		なし	雌 213, 雄 47	25~50	12~21
			経鼻	4.7E+03		なし	雌 213, 雄 47	100	9
CAST/EiJマウス	Inbred	コンゴ盆地型	経鼻	1.0E+05		なし	6.80E+02	100	8~10
			腹腔	1.0E+04		なし	1.40E+01	100	6~8
		西アフリカ型	経鼻	1.0E+05		なし	7.60E+03	50	9
アフリカヤマネ	Outbred	コンゴ盆地型	foot pad	1.4E+04		なし		92	7~10
			経鼻	2	3	なし	1.20E+01	38	7~17
			経鼻	200-2000	3	なし	1.20E+01	100	7~8, 8~9

1964年には、ロッテルダム動物園に輸入されたオオアリクイ2匹がサル痘を発症し、その後オランウータン10匹、チンパンジー、ゴリラ3匹、ゲエノン、リスザル、マカク、マーモセット、ギボン4匹など23匹が発症した。この動物園での流行では、オオアリクイ2匹の他、オランウータン6匹、リスザル3匹、マーモセット1匹、ギボン1匹が死亡している [1]。他にもサル施設などにおいてサル痘発生が1960年代に報告されている。

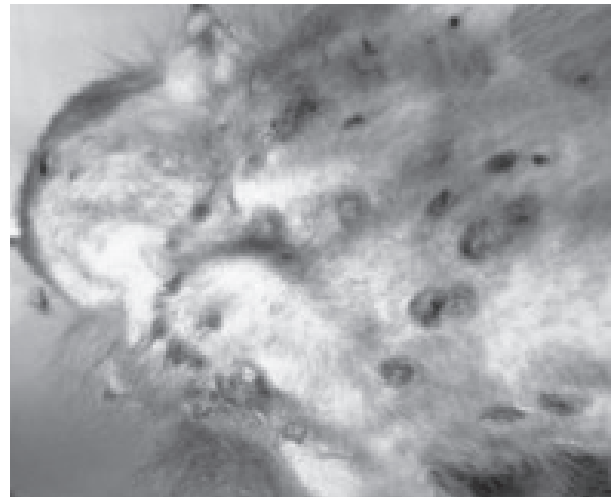
2003年に、アフリカのガーナから米国のテキサスに愛玩用に輸入されたアフリカの齧歯類（アフリカオニネズミ、アフリカヤマネなど）と同じ部屋にいた北米原産のプレーリードッグにサル痘ウイルスが感染し、プレー

リードッグを愛玩用に購入した人にサル痘が発生し、47名の患者が報告された [7, 8]。このときの流行は西アフリカ型のサル痘が原因で、動物からの感染に限定して患者から他の人への感染はなかった。この時、ガーナから輸入されたテキサスの動物業者から日本にアフリカヤマネが輸出されたことが米国疾病対策センター（CDC）から連絡があり、輸入された動物を回収してサル痘ウイルス感染の有無を調べた結果、日本にはサル痘感染動物が輸入されなかったことが分かった。

サル痘ウイルスの常在地であるアフリカでは、中央・西アフリカの主に熱帯雨林で散発的に流行しているが、天然痘根絶後に年々患者数が増加している（表2） [9]。



コンゴ民主共和国の患者
(Prof. JJ Muyembe-Tamfum より)



サル痘に実験感染したカンクイザル

図 人とサルのサル痘

表2 1970～2019年までの人のサル痘患者数

	1970～ 79年	1980～ 89年	1990～ 99年	2000～ 09年	2010～ 19年
コンゴ民主共和国	38	343	511	10027*	18788*
コンゴ	0	0	0	73	24
スーダン	0	0	0	19	0
中央アフリカ共和国	0	8	0	0	61
ナイジェリア	3	0	0	0	181**
カメルーン	1	1	0	0	3
ガボン	0	4	9	9	0
コートジボアール	1	1	0	0	0
リベリア	4	0	0	0	6
シエラレオーネ	1	0	0	0	2
米国	0	0	0	47	0
英国	0	0	0	0	4
シンガポール	0	0	0	0	1
イスラエル	0	0	0	0	1

*：多くは確定診断ではなく疑い症例

**：2017年以降の患者数は500名以上

特にコンゴ民主共和国での患者増加が顕著であるが、実験室診断はほとんど実施されていないため臨床的、疫学的にサル痘と診断されているため水痘や麻疹など他の発疹性感染症との鑑別などが不明で、正確な患者数は不明である。天然痘根絶が近くなると各国で定期的な種痘が中止され、オルソポックスウイルスに免疫のない人口が増加したこと、ヒト免疫不全ウイルス感染による免疫不全患者が増加したこと等が、患者増加に繋がったと考えられている(表2) [9].

コンゴ民主共和国等では、強毒なコンゴ盆地型のサル痘ウイルスによる流行が頻繁に発生しており、患者の致死率は1～11%で人から人への感染も多い。西アフリカ型のサル痘ウイルスによるサル痘は、より軽症で死亡する例は少ないとされていたが、2017年からのナイ

ジェリアでの流行では致死率が3%程度とこれまでの西アフリカ型サル痘と比較して高く、人から人への感染もおきている。ナイジェリアで流行している西アフリカ型のサル痘ウイルスは、これまでの西アフリカ型サル痘ウイルスとは遺伝的に異なるため、遺伝的に別のクレードに分けられているが、病原性や感染性に関して違いがあるかは不明である。現在、欧州やその他の国に感染が拡大しているサル痘は、ナイジェリアで流行している西アフリカ型のサル痘ウイルスによることが分かっている [10]. ナイジェリアでは1971年と1978年に患者が発生しているが、1971年と2017年の流行時のウイルスは遺伝的に同一クレードに属することからナイジェリアには他の国の西アフリカ型とは遺伝的に異なるウイルスが以前から存在していたと考えられる。2018～2021年までにナイジェリアからの輸入症例が英国などで複数回報告されているが、感染拡大していない。これらのサル痘ウイルスと比較して、現在、世界的に流行拡大しているサル痘ウイルスでは、遺伝子変異が比較的蓄積しているが、変異と感染性や病原性との関係に関しては不明である。人から人への感染が継続することにより変異が蓄積する可能性を示唆する論文もある [10].

症 状

サル痘の潜伏期間は5～21日(平均12日)で、その後、発熱(38℃以上)、発汗、頭痛、悪寒、背部痛、筋肉痛、無力感、咽頭痛、リンパ節腫脹などが現れる。リンパ節腫脹は人のサル痘で特徴的な所見となる。発熱後1～3日以内に発疹が現れる。発疹は体幹よりも顔面や四肢に集中する傾向があり、顔面(95%)、手のひら、足の裏(75%)に認められる。口腔粘膜(70%)、生殖器(30%)、結膜(20%)及び角膜などに病変がでるこ

ともある(図)。発疹は、水疱、膿疱、痂皮へと2週間から4週間程度で移行して脱落する。発疹の数は数個から数千個とさまざまで、重症の場合は、病変が合体して皮膚が大きく剥がれ落ちることもある。

しかし、現在アフリカ外で流行しているサル痘では、発熱や悪寒の前駆症状がなく、突然発疹が出る場合もあり、発疹が現れた後で発熱、悪寒、リンパ節腫脹などが現れる場合と、発疹が1から数カ所に出るだけで他の症状がない患者もいる。患者を調査した2つの報告ではほぼ同様な結果が得られている[11, 12]。患者の年齢の中央値は38歳の男性で、96~98%がゲイ、バイセクシャル、または男性とセックスするその他の男性(MSM)であった。発熱(62%)、リンパ節腫脹(57%)、筋肉痛(31%)、HIV感染(36~41%)、抗HIV薬治療(90%以上)、性感染症(30%)、全身の皮膚病変(39%)などの特徴がある。アフリカのサル痘患者の症状と大きく異なるのは、皮膚病変部位で、アフリカでは顔(96%)、手のひらまたは足裏(90%)が好発部位であるのに対し、現在流行しているサル痘患者では、性器・肛門周辺(73%)が多く、顔や手足の病変は少ない(10%)。また、ステージが異なる皮膚病変(36%)、孤立性の病変(11%)や紅斑性丘疹(14%)がみられる患者もいる。また、直腸痛(直腸炎を含む)を呈する患者が40%程いる。初期症状によっては梅毒や他の性感染症と誤診される可能性も指摘されている。このように古典的なアフリカでのサル痘と症状が異なるのは、患者のほとんどがゲイや両性愛者で男性と性的接触のある男性であり、感染経路がアフリカでの感染経路と異なるなどによると考えられる。

感 染 経 路

天然痘では、皮膚病変部位との直接接触による感染もあるが、主な感染経路は患者からの飛沫感染や場合によっては空気感染であった。天然痘は感染性ウイルス1個で感染すると考えられている[13]。サル痘ウイルスの感染に必要なウイルス量は不明であるが、感染には天然痘と比較して多くのウイルスが必要と考えられている。また、動物では飛沫感染もあるが、人から人の感染では大量のウイルスを含む飛沫を浴びないと感染しないと考えられ、接触感染が主な感染経路と考えられる。2003年の米国でのプレーリードッグからの感染によるサル痘の流行では、動物との単純な接触による感染と動物の咬傷やひっかき傷などによる感染とでは、後者の方が潜伏期間が短く、発疹などが全身に出る症例が多いことが分かっている[14]。

現在、アフリカ以外で流行しているサル痘の流行では患者の唾液、鼻咽頭スワブ、直腸スワブに多くのウイルスが検出されることがあり、精液、便、尿にもウイルス

が検出される場合がある[15]。このため、患者と接触する医療従事者や家族などは飛沫感染などのリスクを考慮してマスク着用などの防御策をとることが望ましい。患者の皮膚病変には大量のウイルスが含まれ、直接皮膚と皮膚が接触するか、あるいは患者が触れたりネン、服などを介した間接触により感染する。このため、患者あるいは感染が疑われる人との、皮膚と皮膚の接触や間接的接触を避けることが感染予防として重要である。また、ドイツの入院患者の調査では、患者が頻繁に触れた場所がウイルスに高度に汚染していることが報告されている[16]。

予 防 ・ 診 断 ・ 治 療

抗ウイルス薬としては、テコビリマットとプリンシドフォビルがアメリカ食品医薬品局などで承認されているが、日本では未承認である。テコビリマットは、感染後に体内での感染拡大に関与する細胞外エンベロープウイルス(EEV)の膜蛋白質の一つであるF13Lに結合して感染性ウイルスが細胞から発芽するのを阻害する抗ウイルス薬で副反応も弱い。一方、プリンシドフォビルはDNA合成阻害剤で肝毒性などの副反応尾が比較的強い。現在、日本では国立国際医療研究センターなど4医療機関でテコビリマットを特定臨床研究として使用できる体制になっている。診断はPCRによるサル痘遺伝子の皮膚病変部位などからの証明が必要であるが、国立感染症研究所だけでなく、地方衛生研究所でも検査可能な体制とすることになっている。

天然痘のワクチンとサル痘発症予防効果

天然痘のワクチンは、最も古いワクチンで1976年に英国のEdward Jennerにより開発された。通常の生ワクチンは、病原ウイルスを弱毒化したものであるが天然痘のワクチンであるワクチニアウイルスは、天然痘ウイルスを弱毒化したウイルスではなく牛痘ウイルスが用いられた。ウシ、ウマなどの皮膚で増殖させた病変部位からワクチンを製造していたが、ウマボックスウイルスなど幾つかのウイルス間で遺伝子組換えをおこしてワクチニアウイルスができたと考えられている。オルソボックスウイルスの構造蛋白質は非常に良く保存されているため、ウイルス間での交差免疫が非常に強い。このため、天然痘のワクチンは弱毒天然痘ウイルスではないワクチニアウイルスで有効であったが、同様にサル痘にも有効である。しかし、天然痘根絶時に用いられたワクチンは、副反応が強く全身性種痘疹、種痘性湿疹、進行性種痘疹、種痘後脳炎などの重篤な副反応もあった。そこで、天然痘がバイオテロに使われた場合に備えて、有効で安全性の高いワクチン開発が行われた結果、鶏細胞では増殖するが哺乳類細胞では感染性ウイルスが作られない欠損型

の MVA 株ワクチニアウイルスが米国、カナダ、EU、英国で承認されている。日本では、天然痘の根絶前に広く使用されていた Lister 株ワクチニアウイルスを弱毒化した LC16m8 株によるワクチンが承認されていたが、根絶直前であったため使用されなかった。このワクチンがサル痘に有効であることは、サル痘ウイルスをカンクイザルに実験感染する系で証明されている [18]。日本の天然痘ワクチン（乾燥細胞培養痘そうワクチン、KM バイオ）は、WHO が暫定のガイダンスでも、サル痘のワクチンとして推奨している [19]。厚生労働省は、7 月 29 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会で、乾燥細胞培養痘そうワクチンのサル痘への適用が承認された。天然痘と同様、サル痘も感染後 4 日程度までは暴露後ワクチン接種が有効と考えられることから、患者との濃厚接触者にはワクチン接種が有効である。また、天然痘ワクチンによる免疫持続は非常に長期にわたることが分かっている。2005 年に行った調査では、2 回から 3 回接種された 1968 年以前に生まれた世代は 96% に免疫があり、1969 年から 1975 年生の 1 回接種された世代は 66% が免疫を持っていた [20]。このため 2 回以上接種された世代の人は、サル痘に感染しても発症しないか軽症ですむと考えられる。

WHO の緊急事態宣言と今後の対策

WHO は、7 月 23 日にサル痘を「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態（Public health emergency of international concern：PHEIC）」とした。

これは、①患者数の増加に歯止めがかかっていない異常事態であること。②患者発生国が増加していることなどから国際的な感染拡大であること。③国際的な協力体制での対応が必要であることなどによる。

宣言時には、死亡例はなかったが、その後 4 名の死亡が報告されている。また、人から人への感染が継続するとウイルスが人に馴化して感染しやすくなるリスクや、齧歯類などの感受性のある野生動物に感染が拡大すると、その地域がサル痘の汚染地域となってしまうリスクなどがあることから、早期の封じ込めが必要である。

7 月 28 日に国内で 2 例目のサル痘患者が確認されたことを受けて、厚生労働省は日本赤十字社による献血受け入れ基準を示した。サル痘ウイルスは感染者や感染動物の単球に感染してウイルス血症になる時期があり、血液を介した感染リスクが否定できない。そこで、サル痘患者、疑い患者だけでなく、サル痘患者と感染リスクレベルが一定レベル以上の接触のあった人は、最大潜伏期間の 21 日間の献血を受け入れないこととした。

最 後 に

現在は、MSM の男性でのサル痘患者発生がほとんどであるが、サル痘は患者の皮膚との直接・間接接触により誰でも感染することから、正しい知識と感染防御策をとることが必要である。

サル痘ウイルスがサルに由来しないように、牛痘ウイルスもウシが宿主ではなく齧歯類が宿主である。2000 年代初頭から人や動物の牛痘感染症が頻繁に発生していて、ペット用のラットや肉食動物の餌用の齧歯類が感染源となっている。牛痘は多くの哺乳類に感染するため、サル痘に加えて監視が必要なオルソポックスウイルスによる人獣共通感染症である。

参 考 文 献

- [1] Arita I, Henderson DA : Smallpox and Monkeypox in Non-human Primates, *Bulletin of the World Health Organization*, 39, 277-283 (1968)
- [2] Cho CT, Wenner HA : Monkeypox virus, *Bacteriological reviews*, 37, 1-18 (1973)
- [3] Ladnyj ID, Ziegler P, Kima E : A human infection caused by monkeypox virus in Basankusu Territory, Democratic Republic of the Congo, *Bulletin of the World Health Organization*, 46, 593-597 (1972)
- [4] 2022 Monkeypox outbreak global map, (<https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/response/2022/world-map.html>)
- [5] Hutson CL, Damon IK : Monkeypox virus infections in small animal models for evaluation of anti-poxvirus agents, *Viruses*, 2, 2763-2776 (2010)
- [6] Saijo M, Ami Y, Suzuki Y, Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Iizuka I, Shiota T, Sakai K, Ogata M, Fukushi S, Mizutani T, Sata T, Kurata T, Kurane I, Morikawa S : Virulence and pathophysiology of the Congo Basin and West African strains of monkeypox virus in non-human primates, *J Gen Virol*, 90, 2266-2271 (2009)
- [7] Reed KD, Melski JW, Graham MB, Regnery RL, Sotir MJ, Wegner MV, Kazmierczak JJ, Stratman EJ, Li Y, Fairley JA, Swain GR, Olson VA, Sargent EK, Kehl SC, Frace MA, Kline R, Foldy SL, Davis JP, Damon IK : The detection of monkeypox in humans in the Western Hemisphere, *NEW ENGL J MED*, 350, 342-350 (2004)
- [8] Bernard SM, Anderson SA : Qualitative assessment of risk for monkeypox associated with domestic trade in certain animal species, United States, *Emerg Infect Dis*, 12, 1827-1833 (2006)
- [9] Bunge EM, Hoet B, Chen L, Lienert F, Weidenthaler H, Baer LR, Steffen R : The changing epidemiology of human monkeypox-A potential threat? A systematic review, *PLOS NEGLECT TROP D*, 16, e0010141 (2022)
- [10] Isidro J, Borges V, Pinto M, Sobral D, Santos JD, Nunes A, Mixão V, Ferreira R, Santos D, Duarte S, Vieira L, Borrego MJ, Nuncio S, de Carvalho IL,

- Pelerito A, Cordeiro R, Gomes JP : Phylogenomic characterization and signs of microevolution in the 2022 multi-country outbreak of monkeypox virus. *Nat Med* (2022), (doi: 10.1038/s41591-022-01907-y)
- [11] Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, Rockstroh J, Antinori A, Harrison LB, Palich R, Nori A, Reeves I, Habibi MS, Apea V, Boesecke C, Vandekerckhove L, Yakubovsky M, Sendagorta E, Blanco JL, Florence E, Moschese D, Maltez FM, Goorhuis A, Pourcher V, Migaud P, Noe S, Pintado C, Maggi F, Hansen AE, Hoffmann C, Lezama JI, Mussini C, Cattelan A, Makofane K, Tan D, Nozza S, Nemeth J, Klein MB, Orkin CM, SHARE-net Clinical Group : Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries - April-June, *NEW ENGL J MED* (2022), (doi: 10.1056/NEJMoa2207323)
- [12] Patel A, Bilinska J, Tam JCH, Da Silva Fontoura D, Mason CY, Daunt A, Snell LB, Murphy J, Potter J, Tuudah C, Sundramoorthi R, Abeywickrema M : Pley C, Naidu V, Nebbia G, Aarons E, Botgros A, Douthwaite ST, van Nispen Tot Pannerden C, Winslow H, Brown A, Chilton D, Nori A. : Clinical features and novel presentations of human monkeypox in a central London centre during the 2022 outbreak: descriptive case series, *BMJ*, 378, e072410 (2022), (doi: 10.1136/bmj-2022-072410)
- [13] Nicas M, Hubbard AE, Jones RM, Reingold AL : The Infectious Dose of Variola (Smallpox) Virus, *Applied Biosafety*, 9, 118-127 (2004)
- [14] Reynolds MG, Yorita KL, Kuehnert MJ, Davidson WB, Huhn GD, Holman RC, Damon IK : Clinical manifestations of human monkeypox influenced by route of infection, *J Infect Dis.* 194, 773-780 (2004)
- [15] Peiró-Mestres A, Fuertes I, Camprubí-Ferrer D, Marcos MA, Vilella A, Navarro M, Rodríguez-Elena L, Riera J, Català A, Martínez MJ, Blanco JL : Frequent detection of monkeypox virus DNA in saliva, semen, and other clinical samples from 12 patients, Barcelona, Spain, May to June 2022, *Eurosurveillance*, 27, 2200503 (2022), (doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.28.2200503)
- [16] Nörz D, Pfefferle S, Brehm TT, Franke G, Grewe I, Knobling B, Aepfelbacher M, Huber S, Klupp EM, Jordan S, Addo MM, Schulze Zur Wiesch J, Schmiedel S, Lütgehetmann M, Knobloch JK : Evidence of surface contamination in hospital rooms occupied by patients infected with monkeypox, Germany, June 2022, *Eurosurveillance*, 27 (2022), (doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.26.2200477)
- [17] 厚生労働省 HP : サル痘について, (https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou/kekakukansenshou19/monkeypox_00001.html)
- [18] Saijo M, Ami Y, Suzuki Y, Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Ogata M, Fukushi S, Mizutani T, Sata T, Kurata T, Kurane I, Morikawa S : LC16m8, a highly attenuated vaccinia virus vaccine lacking expression of the membrane protein B5R, protects monkeys from monkeypox, *J Virol*, 80, 5179-5188 (2006), (doi: 10.1128/JVI.02642-05)
- [19] World Health Organization : Vaccines and immunization for monkeypox. Interim guidance (2022), (<https://www.who.int/publications/i/item/who-mpx-immunization-2022.1>)
- [20] Hatakeyama S, Moriya K, Saijo M, Morisawa Y, Kurane I, Koike K, Kimura S, Morikawa S : Persisting humoral antiviral immunity within the Japanese population after the discontinuation in 1976 of routine smallpox vaccinations, *Clin Diagn Lab Immunol*, 12, 520-524 (2005)