

山口獣医学雑誌

第 17 号

1 9 9 0 年 11 月

山口県獣医学会

THE YAMAGUCHI JOURNAL OF VETERINARY MEDICINE

No. 17

November 1990

THE
YAMAGUCHI PREFECTURAL ASSOCIATION
OF
VETERINARY MEDICINE

山 口 県 獣 医 学 会

編 集 委 員 会

阿部 敬一 鹿江 雅光 牧田 登之
山縣 宏* 山下 武彦

(A B C 順 : *編集委員長)

寄 稿 者 へ

山口獣医学雑誌は、山口県獣医学会の機関誌として、毎年1回発刊される。雑誌は、獣医学、人医学、生物学、公衆衛生学およびこれらの関連領域のすべての問題について、原著、総説、短報、記録および資料、等々を登載する。

原稿は、正確に書かれた日本文、英文、独文のいずれでも受理するが、この場合、英文と独文の原稿は、簡潔に要約した日本文抄録を添付すること。

原稿は、郵便番号 754 山口県吉敷郡小郡町下郷東蔵敷3-1080-3, 山口県獣医師会館内, 山口県獣医学会事務局あてに送付すること。

THE YAMAGUCHI PREFECTURAL ASSOCIATION OF VETERINARY MEDICINE

EDITORIAL COMMITTEE

Keiichi ABE Masamitsu KANOE Takashi MAKITA
Hiroshi YAYAGATA* Takehiko YAMASHITA

(in alphabetical order : *Editor in chief)

NOTICE TO AUTHORS

The Yamaguchi Journal of Veterinary Medicine is an official publication of the Yamaguchi Prefectural Association of Veterinary Medicine.

The Journal is published annually. The Journal publishes original articles, reviews, notes, reports and materials, dealing with all aspects of veterinary medicine, human medicine, biology, public health and related fields.

Manuscripts written in correct Japanese, English or German are accepted ; those in English or German should be accompanied by Japanese summaries.

Manuscripts should be sent to the Editorial Office, *The Yamaguchi Journal of Veterinary Medicine*, The Yamaguchi Prefectural Association of Veterinary Medicine, 3-1080-3, Higashikurashiki, Shimogo, Ogori Town, Yoshiki County, Yamaguchi Prefecture, 754 Japan.

山口獣医学雑誌 第17号 1990年

The Yamaguchi Journal of Veterinary Medicine No. 17 November 1990

目 次

総 説

- ヨーネ菌とヨーネ病の特性について
横溝祐一..... 1~26
- 本邦におけるライム病研究の動向——文献的考察——
吉井善作・東 芳史・東 孝代・吉井民子..... 27~38

原 著

- アメリカンバイソン（バッファロー）の内臓学，臓器重量および腸管の長さ．〔英文〕
牧田登之・金谷恵理・井上敦嗣・近藤千雅・中屋敷一富・杉浦伸明
新名雅文・小高礼子・朝比奈 暁・谷口只敏・川田 睦・大上美穂
小島夏樹・野崎昭利・山本政生・鈴木達行・利剖 聡・萬場光一..... 39~56
- エイズ治療法への一提案
理学療法への導入；とくに温熱・UV・濾過処置について
吉井善作・東 芳史・東 孝代・吉井民子
渡邊和彦・前田日出三..... 57~70
- 山口市近郊の野生猪より得られた三種類の寄生虫
白水完治・原 行雄・阿武雅夫..... 71~76

附 録

- 投稿規定..... 77
- 山口県獣医師会学会規則..... 78
- 山口獣医学雑誌編集内規..... 78
- 会関係事業・刊行物..... (奥付掲載ページ)

English contents are available in a reverse cover in this issue.

総 説

ヨーネ菌とヨーネ病の特性について

横 溝 祐 一*

[受付 : 1990年 8月20日]

REVIEW

MYCOBACTERIUM PARATUBERCULOSIS AND THE DISEASES CAUSED BY THE ORGANISM

Yuichi YOKOMIZO

National Institute of Animal Health, Kannondai, Tsukubashi, Ibarakiken, 305 Japan

[Received for publication : August 20, 1990]

Paratuberculosis, or Johne's disease, is a chronic granulomatous enteritis of ruminants which causes diarrhea and emaciation. It is untreatable as well as difficult to prevent. Paratuberculosis is thought to be one of the most detrimental diseases to the livestock industry worldwide. In Japan, paratuberculosis is a notifiable and compensatable disease. In the five years ending December 1989, the total of 664 clinical or suspect cows were slaughtered. The identification of *M. paratuberculosis* depends on slow growth and requirement of exogenous mycobactin in vitro growth. It was recently shown that this mycobacterial species has infected subhuman primates. Some suggestions have been also made that this organism is implicated in some cases of Crohn's disease in humans. Both the control and the management of paratuberculosis are complicated by the lack of a rapid, sensitive diagnostic test for identifying diseased animals before any clinical signs develop. Recently, a DNA probe, which detects *M. paratuberculosis* in the fecal material of infected animals, was developed for use in the diagnosis of paratuberculosis by several researchers.

This article reviews the microbiology and ecology of *M. paratuberculosis*, and pathogenesis, epidemiology, clinical spectrum of bovine paratuberculosis, an experimental model in laboratory animals, diagnostic techniques, vaccination, and management for disease control. It also highlights the advantages of ELISA test and DNA probe test in the diagnosis of paratuberculosis.

パラ結核：ヨーネ病は下痢と消瘦を特徴とする反芻動物の慢性の肉芽腫性消化管炎であり、治療、予防ともに困難な疾病である。世界的に、本病は養牛産業における重要な損耗疾病の一つである。日本では、最近5年間において664頭が法令殺処分された。

本菌の同定は遅発育性とマイコバクチンの発育依存性にもとづいている。この抗酸菌は類人猿

* 農林水産省家畜衛生試験場・生理活性物質研究室長

にも感染すること、また、ヒトのクローン病の病原因子としても関与することが示唆されている。本病の防遏は、感染牛の迅速・高感度診断法が開発されていないため、著しく困難である。最近、感染個体の糞便中のヨーネ菌を検出するDNAプローブが開発された。

本総説はヨーネ菌の細菌学、生態学、牛ヨーネ病の発見の歴史的側面、疫学、病理発生、病態、実験感染モデル、診断法、免疫、防疫対策について記述する。また、本病診断におけるELISAとDNAプローブの有用性について紹介する。

はじめに

ヨーネ病（パラ結核）はヨーネ菌（*Mycobacterium paratuberculosis*：パラ結核菌）による慢性的腸管感染症である。本病は近年、酪農のみならず肉牛産業における重要損耗要因としての関心が世界的に高まり、1983年には米国において、また1988年にはフランスで国際ヨーネ病研究集会が開催された¹⁷⁴⁾。本邦においても、本病は養牛産業の生産性を脅かす重要損耗要因としての認識が深まり、1986年以来、糞便培養法をとりいれた防疫対応が広く展開されるにつれ、家畜保健衛生所ならびに共済組合診療所から、多くの発生報告が提出されるようになった^{4,55,56,65,90,120,121,150,166)}。ヨーネ病の発生数は1981年以来、著しい増加傾向に転じ、過去5年間にわたり、牛の家畜法定伝染病のなかでは最も多い法令殺頭数を記録し続けている（Fig. 1）。

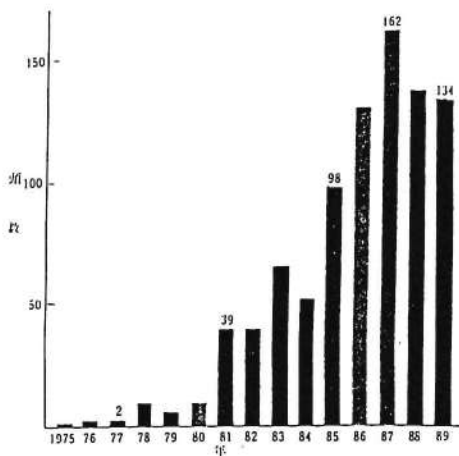


Fig. 1 牛ヨーネ病の法令殺頭数の推移
（数値は家畜衛生統計による）

本病が世界的に注目されるにいたった背景として、1) ヨーネ菌培養技術の改良・普及に伴ない、感染（排菌）個体が的確に摘発され、予想をはるかに超えた汚染実態が明らかとなったこと、2) 本病による生産性への影響が数値的に具現化され、経営を圧迫する重大損耗要因となることが改めて認識されたこと、3) ヒトのクローン病患者由来の抗酸菌が遺伝学的にヨーネ菌と極めて近縁関係にあり、さらにヒト免疫不全症ウイルス感染症患者の主要日和見感染菌となる鳥型結核菌と遺伝学的に同種であることが証明され、ヨーネ菌が獣医学だけでなく人医学分野からも注目されるようになったこと等をあげることができる。

他方、ヨーネ病の病態には、病理学的、免疫学的観点から多くの研究者の興味をひく特性がみられる。ヨーネ菌はマクロファージという単球に由来する食細胞にのみ寄生し、横溢するばかりの増殖を示しながら、広範囲の肉芽腫病巣を腸管及び付随リンパ節に限定して形成する。そしてまた、免疫応答は複雑な様態をとり、細胞性免疫応答は、ヒトの癩に似て、病勢進行とともに抑制され、ヨーニン皮内反応は陰転し、かわって液性免疫応答が誘起される。ヨーネ菌のマクロファージ内での無限増殖を許容する免疫機構の異常化とは一体何なのであろうか。結核とならぶ古典的疾病ではあっても、牛を代表宿主とする動物の免疫細胞系と寄生体のヨーネ菌との相克のドラマには生体防御機構解明の観点からも、魅力あふれる研究素材が含まれているにちがいない。本総説では、近年、分子生物学的技術により著しく解明のすすんだヨーネ菌の分類学的側面をまず解説し、ついで病態特性、診断法の進展、防疫について解説する。

1) 抗酸菌属におけるヨーネ菌の 分類学的位置づけ

ヨーネ菌の属する *Mycobacteria* 属の最も普遍的

な特性は強い抗酸染色（チールネルゼン染色）性である。抗酸菌属の菌体の細胞壁成分にはミコール酸という高級（炭素数70以上）脂脂肪酸が多量に含まれ、これが石炭酸フクシンと強固に結合するため、3%酸アルコールにより脱色されない性質（抗酸性）を示す。本菌属の代表種は結核菌（*Mycobacterium tuberculosis*）である。結核菌と性状の近似する菌種を結核菌群（*M. bovis*：牛型結核菌，*M. microti*：ネズミ結核菌，*M. africanum*を含む4菌種）とし、その他の抗酸菌群には非定型抗酸菌（Atypical mycobacteria）という慣用名が付されてきた。非定型抗酸菌は、まず発育速度から遅発育菌群（37°C，1週間以後に発育する）と速発育菌群（3～4日以内に旺盛に発育する）に分類され、さらに、前者は発育コロニーの着色性から3群に分類（I群；着色，II群；光発色，III群；非着色）される（Table 1）。

ヨーネ菌は鳥型結核菌（*M. avium*ならびに *M. intracellulare* 菌群（両菌群は性状が近似するため *M. avium, intracellulare* complex：MAICと略称される）とともにIII群に分類されるが、以下に述べるように発育速度や栄養要求性のうえで特別に変わった（fastidious）性質を有している。

2) ヨーネ菌の生物学的特性

1885年、Johne and Frothingham は慢性の下痢を呈する牛の腸に抗酸菌の増殖を伴う結核様病巣をみだし、初めてパラ結核という病理所見を記載した。1906年以前に Bang はこの疾病が鳥型結核菌、人型結核菌のいずれとも異なる抗酸菌を病原体とすることを提唱し、併せて病変材料の経口接種により本病の再現に成功した。結核菌の培養技術はすでに1882年に Koch により確立されていたが、本菌の培養分離は1913年になってようやく、Twort and Ingram が開発した独創的培養法（結核菌用培地の中に結核菌の加熱死菌乾燥菌体を添加）によって可能となった。後に、この添加菌体の有効成分は鉄イオンキレート剤（担体）のマイコバクチンであることが明らかにされた。このような鉄結合物質の発育要求生はヨーネ菌と一部のMAIC 以外には認められない。遅発育菌は、2～4週間でコロニーの発育をみるが、ヨーネ菌では7～12週間もの長期間を要する。また、ヨーネ菌はスムーズ型のコロニーを示すMAIC とは異なりラ

Table 1 抗酸菌の分類。結核菌群と非定型抗酸菌群に大別され、非定型抗酸菌は遅育菌と速育菌に群別される。ヨーネ菌は鳥型結核菌とともにIII群に分類される。ヨーネ菌の超遅育性とマイコバクチン発育要求性は鳥型結核菌との重要な鑑別点となる。

発育速度群	Runyon の分類	菌 種 名
遅育菌	結核菌群	<i>M. tuberculosis, M. microti, M. bovis, M. africanum</i>
	I	<i>M. kansasii, M. marinum, M. simiae</i>
	II	<i>M. scrofulaceum, M. gordonae, M. szulgai</i>
速育菌	III	<i>M. avium, M. gastri, M. intracellulare, M. xenopi, M. paratuberculosis, M. terae, M. ulcerans</i>
	IV	<i>M. fortuitum, M. smegmatis, M. chelonae</i> subsp. <i>chelonae, M. phlei</i>

フ型のコロニーを示すが、生化学的性状はMAICと同様に不活発で、ウレアーゼ、硝酸塩還元、Tween80加水分解、アリルスルファターゼとともに陰性である²⁵⁾。このようなことから、マイコバクチン発育依存性、超遅発育性及びラフコロニーは、ヨーネ菌の最も実用的な鑑別性状基準となってきた。

このように、ヨーネ菌の臨床細菌学で汎用される菌種同定の生物学的性状は極めて単純であるが、この基準をみたく菌株群は、DNAの制限酵素切断プロファイル²⁶⁾ならびにリボゾームRNAをコードするDNAの制限酵素切断と大腸菌リボゾームRNAとのハイブリダイゼーション像（restriction enzyme length polymorphism：RELP）からみても均一であり²⁷⁾、MAICとは明瞭に識別できることから、ヨーネ菌の識別性状として信頼度は高いと評価できる。

3) ヨーネ菌の発育における マイコバクチン依存性

マイコバクチンは1953年に Francis らによりフレイ菌のメタノール抽出物から銅との結合物として結晶化精製され³⁹⁾, その後 Snow によって, 構造式が決定された¹⁴³⁾. (Fig. 2 a).

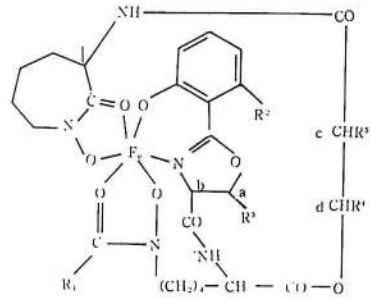


Fig 2a マイコバクチンの化学構造

Structure	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	a	b	c	d	e	f
<i>Mycobactins</i>											
<i>M. avium</i>	13Δ	CH ₃	H	CH ₃	H						
<i>M. fortuitum</i>	17, 15, 13, 11, 9Δ	H	CH ₃	CH ₃	H	threo			S	(#)	L
<i>M. thermoresisti</i>	19, 17Δ	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	R	L	L	S	(#)	L
<i>M. marinum</i>	1	H	CH ₃	18, 17, 16, 15 [#]						R ⁵	
<i>M. phlei</i>	19, 17, 15cis Δ n	CH ₃	H	C ₂ H ₅	CH ₃	(#)	L	L	S	S	L
<i>M. terrae</i>	19Δ	H	H	C ₂ H ₅	CH ₃	(#)	L	L	R	S	L
<i>M. smegmatis</i>	19, 17, 15, 13cis Δ	H	H	CH ₃	H	(#)	L	L	S	(#)	L
<i>M. tuberculosis</i>	20, 19, 18, 17 } 20, 19, 18, 17Δ }	H	H	CH ₃	H	(#)			R	(#)	L

Fig. 2b マイコバクチンの分子構造. 鉄のキレート力が強く, 抗酸菌の代謝に必須の成分である. 抗酸菌種によりマイコバクチンの側鎖の構造が異なる.

マイコバクチンは抗酸菌由来の第2鉄に対し特に強いキレート作用を示す非水溶性物質であり, アルカリ処理により Mycobactin acid と Cobactin に開裂するが, それぞれ単独ではヨーネ菌発育支持能を示さない. フレイ菌以外の抗酸菌もすべて同様の構造をもつ成分を産生することができ, それぞれ特異な側鎖を有する. (Fig. 2) このように鉄分子に対しキレート作用を有する生物由来物質はジデロホアとよばれ, 大腸菌のエントロケリン, ビブリオ・アンギラルムのアンギバクチン, エロモナス属のエロバクチンなども同様の活性をもつ. 第2鉄を担ったマイコバクチンは菌の細胞壁を通過し, チトクロム系の電子伝達系に作用し, 菌の代謝エネルギーとなる. 最近, マイコバクチン産生性の欠失したヨーネ菌にもエクソケリンという水溶性のジデロホアが存在することが明かにされ, エクソケリン単独でも, ヨーネ菌の増殖を支持することが証明された⁹⁾. 血清中のトランスフェリンを添加すると, この静菌作用は中和される

ので¹⁰⁾, 病原微生物のジデロホアは寄宿主体内での病原性発揮に重要な作用を発揮するものとみられる⁴⁴⁾. また, マイコバクチン及びエクソケリン⁸⁷⁾はマクロファージ内に蓄積する鉄結合蛋白のヘモジエリン, フェリチン, ラクトフェリンから鉄をキレートすることができ⁴⁴⁾, 寄宿主内のヨーネ菌の代謝系に利用されると推論されている^{83,116)}. アンギバクチンはプラスミド支配下にあり, 菌の毒力と密接に関連することが知られるが¹⁵⁴⁾, マイコバクチンに関与する遺伝子については明らかにされておらず, またマイコバクチン産生性がヨーネ病起病性にどのように関連するのかわかり不明である.

マイコバクチンの側鎖構造は抗酸菌種によって異なり⁹⁾, それぞれ, 自己の菌種との親和性が高く, フレイ菌からのマイコバクチンPに替り培地馴化ヨーネ菌由来のマイコバクチンJの分離培地への添加により, ヨーネ菌の検出期間は短縮された¹⁰⁶⁾. 鳥型菌のなかにはマイコバクチン依存性を示す株も存在し, wood pigeon (モリバト), ノ

ウサギ、ブタの結核病巣から稀に分離される⁹¹⁾。これらは、いずれもニワトリに接種すると致死病原性を発揮することでヨーネ菌と区別できる²⁸⁾。ただし、wood pigeon 由来の株は、ヨーネ菌と同様にラフ型コロニーを形成し、生化学的性状も酷似し¹⁵⁹⁾、牛に接種すると定型的なヨーネ病を再現することもでき⁹³⁾、現在ではDNA ホモロジーからヨーネ菌と最近縁の種と考えられている。

4) ヨーネ菌の化学的分類からみた
鳥型結核菌との近縁性

MAIC は Shaeffer の凝集反応によって28種類の血清型に分類され、これらは、ニワトリに対する

病原性から、1～3型は鳥型菌、その他の血清型は *M. intracellulare* と分類されてきた。血清型を決定する抗原はスムーズ型コロニーをもつ MAIC の菌体表層のグリコペプチドリビッド (GPL) であり、型特異性を決定する抗原エピトープは側鎖のオリゴサッカライドの糖配列である。ヨーネ菌の野外株は一般にラフ型コロニーを示すため、GPL 抗原を含まないが、Camphausen は牛からスムーズ型コロニーを示すヨーネ菌を分離し、薄層クロマトグラフィーの展開で MAIC の 8 型菌と同一の性状を示す GPL 抗原を含むことを明らかにした¹⁹⁾。(Fig. 3)

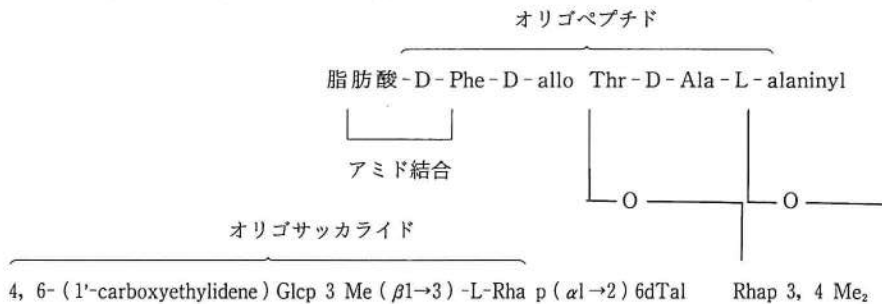


Fig. 3 スムーズ型コロニーを呈したヨーネ菌から抽出されたグリコペプチドリビッド抗原の構造。 *M. avium* (鳥型結核菌) の 8 型と同一のエピトープ (オリゴサッカライド部分) 構造をとる (文献19から引用)。鳥型結核菌との近縁性を示唆。

このように、MAIC の特定の血清型特異 GPL 抗原を保有するヨーネ菌の存在が証明され、ヨーネ菌と特定血清型の MAIC との近縁性がますます強調されるようになった。8 型 MAIC は後にのべるように、現在では *M. intracellulare* ではなく、鳥型結核菌とみなされている。

5) DNA 相同性からみた
ヨーネ菌の分類学的位置づけ

形態、染色性、代謝性状、抗原性にもとづく伝統的手法で分類されてきた細菌の分類大系が、最近の DNA ホモロジーにもとづく分類によって再構成されつつある。Baess は MAIC の各血清型についての DNA 分類を試み、従来、*M. intracellulare* の 4, 5, 6, 8 型とされてきたものは鳥型結核菌との高い DNA 相同性にもとづき、鳥型結核菌として分類されるべきであることを提唱した⁷⁾。つい

で、Hurley はヨーネ菌参照株 (ATCC19698株) がウシ、トリ由来の 2 型菌、ブタ由来の 5, 6 型菌と 97～110% の相同性を示すことから、ヨーネ菌も鳥型菌と同菌種とみなすべきとした⁵³⁾。(Table 2) Saxegaard らは山羊、羊由来のヨーネ菌は牛由来に比べ黄色調が強いが⁵⁾、DNA 相同値から牛のヨーネ菌と全く同一菌種とし¹³⁷⁾、鳥型結核菌の亜種という意味で、*M. avium subsp paratuberculosis* という亜種名を提示した。

一方、Chiodini はヨーネ菌のリボソーム RNA の RELP において、ヨーネ菌群と鳥型菌群の間には明瞭な差異が認められることを示し、ヨーネ菌の種としての独立性を主張している²⁷⁾。ヨーネ菌と鳥型結核菌は DNA 分類 (70% 以上の相同性があれば同一菌種とみなす) からみれば、同菌種の範疇にいれるべきであるが、同じく DNA 分類から同菌種となるべき赤痢菌 (*Shigella dysenteriae*) と大

Table 2 ヨーネ菌とその他の抗酸菌とのDNA 相同性(文献53から引用). ヨーネ菌は *M. avium* 2型及び *M. intracellulare* 6型, Wood pigeon マイコバクテリアとは遺伝学的に極めて近縁関係にある

菌 株	<i>M. paratuberculosis</i> 基準株 ATCC 19698 に対する 相同値 (%)
<i>M. paratuberculosis</i> ATCC 19698	108.6 ± 0.2
<i>M. avium</i> 2型 (ウシ由来)	104.9 ± 9.4
<i>M. avium</i> 2型 (トリ由来)	96.7 ± 8.5
Wood pigeon マイコバクテリア	101.0 ± 3.7
<i>M. intracellulare</i> 6型 (ブタ由来)	110.6 ± 2.8
<i>M. intracellulare</i> 9型 (ウシ由来)	64.6 ± 9.5
<i>M. scrofulaceum</i> 41型	18.0 ± 0.2
<i>M. bovis</i>	10.0 ± 4.9
<i>M. fortuitum</i>	3.2 ± 5.5
<i>M. phlei</i>	6.1 ± 2.9

腸菌には、病原性と生物化学的特性に歴然とした差異が存在し、独立種として扱われている。反芻獣にヨーネ病という独特の慢性疾病を誘起する病原性と、マイコバクチン発育依存性という2つの大きな表現型はヨーネ菌の種としての独立性を支持している。化学的分類とあわせてみても、ヨーネ菌は鳥型菌と共通の祖先から派生したとみられるが、反芻獣のマクロファージに寄生性を獲得する進化過程において、GPL 抗原及びマイコバクチン産生性の発現が抑制された変異株としてヨーネ菌が種としての独立性を獲得したと推論することもできよう。

6) ヨーネ菌の感染宿主域

ヨーネ菌の自然感染症例はウシ、ヤギ、ヒツジが大部分である^{21,145,159})が、トナカイ、ノロジカ、ムフロン、アメリカバイソン、アフリカバファロー、スイギュウ、ヒトコブラクダ、カモシカ、エルク、アイベックス、ヤク、ヌーなどの野生動物も希少症例として記録されている^{21,57,163,164})。米国のワイオミングにおいてはロッキー山脈に生息するムフロンに本病が浸潤し、群単位の汚染をうけている。単胃家畜のヨーネ菌に対する感受性は Larsen らによるブタ、ウマ、ニワトリにおける実

験感染症例が報告されている。静脈内接種豚では顕著な体重増加率の減少を示し、糞便中に長期にわたり排菌するものが認められた。ただし腸管の肉芽腫病変中には病牛にみられるような抗酸菌の増殖像は認められず、また、排菌も3ヶ月をピークとして減少することから、ヨーネ菌のブタに対する病原性は強くないとみられる。現在、ヨーネ菌と同種の鳥型結核菌(主に4, 8型)感染が本邦の豚群に浸潤しているが、大部分の症例の病変は腸間膜リンパ節に局限し、牛ヨーネ病のような臨床症状、腸管での組織病変をみることはない。実験感染コウマでは体重増加の低下、毛皮の失沢がみられ、糞便に長期排菌がみられ、また空~盲腸の組織には慢性的肉芽腫病巣と巨細胞内の大量の抗酸菌増殖像が認められ、また、ニワトリでは臨床症状、増体率への影響はなく、菌の定着が認められたものの排菌はみられず⁷⁶)、同種とされる鳥型結核菌(ニワトリを確実に死にいたらしめる)とは病原性のうえで明瞭な差異がみられる。しかし、マウスに対する病原性ではヨーネ菌は鳥型菌とともに *M. intracellulare* よりも強く、両者の近縁性を示唆している⁹²)

7) ヒトのクローン病及び

サル由来の抗酸菌とヨーネ菌との類縁性

1980~85年に米国のジョージア州の霊長類研究所の実験用猿(Stumptailed macaque monkey)群において間歇性下痢と消瘦(体重減少率は10~70%)を呈する慢性疾病が集団発生(症例13頭の発病年齢は3~15歳)した⁹⁴)。これらの病態は牛のヨーネ菌に酷似し、糞便からは、マイコバクチン依存性の抗酸菌が長期にわたり検出され、剖検において、空回腸を中心に腸管全域に肉芽腫病巣が認められた。病変部からはラフ型のマイコバクチン依存性抗酸菌が分離され、分離菌のDNA ホモロジー¹⁷⁶)ならびにrRNAのREL P像がヨーネ菌と完全に一致したことから、本菌はヨーネ菌と同定された。霊長類でのヨーネ菌の野外感染症が初めて明らかにされたもので、以下のクローン病患者からのヨーネ菌類似菌の分離とともに、ヨーネ菌学への医学領域の関心と呼ぶ契機となった。

1985年、米国のChiodiniらは、ヒトの難治性肉芽腫性腸炎のクローン病(消化管におけるLanghans 巨細胞を伴う非乾酪性肉芽腫を特徴とする難

治疾病)患者の回腸からマイコバクチン依存性の抗酸菌を分離した²²⁾。分離菌(Linda株)を接種したヤギの腸管にはヨーネ病と同様の肉芽腫病変と抗酸菌の大増殖を認めた。ひきつづき、彼等は多くのクローン病患者の腸管をトリプシン処理後、マイコバクチン添加培地に10~18ヶ月間培養し、透明なコロニーの発育をみいだした。これはグラム染色、抗酸染色陰性のスフェロプラスト(細胞壁を欠く無定形の細菌様微生物)様微生物であったが、これを長期にわたりマイコバクチン添加培地に継代することにより細菌型の形態をもつ抗酸菌に転換させることに成功した²⁶⁾。本菌のDNAホモロジー¹⁷⁶⁾及びrRNAのREL P像はヨーネ菌と完全に一致したことから²⁷⁾、ヨーネ菌と近縁の菌種と同定された。このようなスフェロプラストはクローン病患者26人中16人から分離され、類症の潰瘍性大腸炎患者13人からは分離されなかった。同様の成績はMarkesichらによっても確認された⁸⁹⁾。クローン病の病変組織には抗酸染色陽性の菌が検出されないが、1因として抗酸性を担う細胞壁を欠いたスフェロプラストの存在によると彼等は推論している。Chiodiniらが最初に分離したLinda株も、後にDNAの相同性からヨーネ菌と同定された。このように、一部のクローン病患者から遺伝学的にヨーネ菌と極めて近縁の抗酸菌が分離されているが、現在のところ本菌をクローン病の病原因子とする確定的証明はなく、また牛のヨーネ病における疫学的な関連を支持する報告はない。

8) ヨーネ菌の感染経路

病牛の大部分は哺乳期に経口感染したものである。発病牛の糞便1gには $10^6 \sim 10^9$ 個もの膨大な数のヨーネ菌が含まれており、環境を濃密に汚染するので、乳牛のように病母牛から生後数時間以内に隔離されても、ヨーネ菌の経口感染から完全に回避することは困難である。まして、肉牛では生後半年以上にわたり直接哺乳を受けるため、長期にわたり、大量の菌の暴露を受けることになる。特に仔牛は成牛に比べヨーネ菌に感染しやすく、その後の病変形成ならびに菌増殖も重度となりやすい^{48,79,124,129,130)}。牧草地を汚染したヨーネ菌は直射日光にさらされなければ1年以上は感染性を有しており、汚染牧野の成牛とともに放牧された仔

牛は飲水、牧草等を通して常にヨーネ菌と接触することになる。病牛からの哺乳時における感染は、乳頭周辺に付着している糞便飛沫による汚染であるが、初乳または常乳がすでにヨーネ菌の汚染を受けていることもあり、Taylorは発病牛26頭中9例の乳汁からヨーネ菌を分離している¹⁵¹⁾。乳汁中の体細胞は95%以上が血流由来のマクロファージであり、乳汁ヨーネ菌も腸間膜リンパ節の病巣部から流出したマクロファージに由来するものであろう。

血流中のヨーネ菌保有マクロファージは胎盤を通過し、胎児にも感染しうる⁹⁷⁾。Kopeckyらは無症状感染牛18頭中14例の子宮からヨーネ菌を分離した⁶⁶⁾。また、最近、Seitzは発病牛15頭中4頭(29%)の胎児に、また392頭の廃用牛のうち盲腸リンパ節からのヨーネ菌分離陽性を示した20頭中5例の胎児に感染を認めている¹³⁸⁾。一定の胎齢期(3~6カ月)に胎児がヨーネ菌の侵入を受けると免疫寛容となりうるが、全身感染を示す症例がほとんどないことから、ヨーネ菌による寛容誘導は少ないものも考えられる。感染牡牛の精液からもヨーネ菌が分離されるので⁷⁵⁾、受精卵移植の衛生管理への配慮が必要となるが¹³⁴⁾、子宮内に接種されたヨーネ菌は3週間以内に消失してしまい、胎児からもヨーネ菌が分離されない¹⁰⁸⁾。

ヨーネ菌を経口的に投与すると、1週間以内ではヨーネ菌が扁桃、咽背リン、下顎リン、脾臓、腎臓、腸(扁桃—下顎リン、回腸パイエル板—腸間リンを初期変化群とする考えもある)から分離されるが、6ヶ月後には腸にのみ明瞭な肉芽腫病変が形成される^{124,125)}。ヨーネ菌が牛を確実に発病させうる50%感染菌量は5mgという報告もあるが¹²⁷⁾、より少量の菌量でも感染は十分に成立する。ヨーネ菌を皮下、静脈内経路で接種しても最終的には腸にのみ病巣が形成されることから^{58,64,80,125)}、本菌の腸管マクロファージへの寄生指向性がうかがえる。

9) ヨーネ菌の定着と病巣形成

仔牛の回腸には長大なパイエル板が発達しており、その上のドーム領域はM細胞(栄養物の吸収機能を有さず、粒子異物をとりこむ機能を有する)によって被覆されている。ヨーネ菌はこのM細胞から侵入することが示唆されている¹¹⁷⁾。M細胞の

基底膜は欠如しており、陥没内部に侵入してきたマクロファージにヨーネ菌がうけわたされるものとみられる。マクロファージは再び、粘膜固有層またはリンパ濾胞部分に回帰する。ヨーネ病患畜の初乳には極めて高レベルのヨーネ菌に対する抗体が含まれるが、感染阻止には全く効果がない¹⁶⁷⁾。ヨーネ菌は鳥型結核菌¹⁰⁾やブルセラ菌¹¹⁾と同様にマクロファージの殺菌作用に強く抵抗するため、長期にわたりマクロファージ内に生残し¹¹⁾、増殖の機会をうかがう。ここに形式された初期病巣がどのような生理的要因を契機として菌の大増殖と巨大な肉芽腫病巣形成にまでいたらしめるかは不明である。

回腸下部から回腸・盲腸移行部に形成された病巣はマクロファージ内での菌増殖にともなって拡大する。寿命により崩壊したマクロファージからのヨーネ菌の放出は集簇マクロファージへの菌の拡散をもたらす。細胞性免疫の支配下においては感受T細胞から産生されたマクロファージ遊走阻止因子によって病巣のマクロファージは局所にとどめられている。しかし病巣拡大とともに細胞性免疫は低下し、感染マクロファージは容易に移動するようになり、腸管粘膜固有層から筋板を超えて粘膜下織まで波及し、さらにリンパ行性に腸間膜リンパ節まで菌が侵入し病巣を拡大する。ついでヨーネ菌を含むマクロファージはリンパ行性に全身循環系に移行することになる。牛の結核では病勢進行とともに肺の原発病巣から結核菌または感染マクロファージが血行性に播種され、全身のリンパ節や実質臓器に巨大な2次病巣を形成する。これとは対称的に、ヨーネ病では重症例で肝臓、腎臓から少数のヨーネ菌が分離されたり、微小肉芽腫が形成されることがあるが^{17,50)}、実質臓器に腸管にみるような瀰慢性の肉芽腫病巣を形成することはない。

10) 発病時の生理的变化

ヨーネ病の症状として最も注目すべきは、分娩後の急激な消瘦、間欠性の下痢である。下痢は一般に軟便で開始し、数週間で水様便に移行する。著者が長期観察対象とした実験感染牛では、感染15ヶ月後に下痢を突如開始した後、2～3週間の下痢と、1～2週間の正常便の周期的下痢を8ヶ月後の衰弱死まで反復した。慢性下痢発病に伴い、

食欲は正常でありながら体重が20～40%も減少することも稀でなく乳牛では分娩後1～数ヶ月で泌乳量が激減し泌乳停止に陥ることもしばしばある。ただし、血漿成分にはほとんど特異的な変化はみられない^{38,67)}。4ヶ月で発症した症例報告もあるが、大部分は緬山羊を含めて3～6歳である^{34,74,152)}。汚染群の成牛の腸からの菌分離率は2歳以下の群よりも顕著に高く、菌増殖の機会が加齢とともに増加することを示唆している⁵⁹⁾。本邦では著者の知る限りでは1歳未満の症例はなく、和牛では1～3歳、乳牛では2～5歳の個体に大量排菌または発病牛が最も高率にみられた。栄養状態の悪化にともない、皮毛のつやは劣化し、粗剛となり、下顎部や胸垂部の浮腫が出現するものもあり、緬山羊では重度の消瘦、脱毛がみられる¹⁴⁵⁾。下痢の病理発生機構としては抗ヒスタミン剤により緩解することから腸管組織に存在する肥満細胞¹⁷⁾とヨーネ菌の抗原とのアレルギー反応により、腸粘膜の分泌と蠕動亢進が誘起されることによるという見解もある^{99,101)}。Pattersonらは病牛の小腸について試験管内での代謝を健常のものと比較し、アミノ酸の1種のヒスチジンの吸収が60%も低下することを明らかにした^{6,122)}。また、病牛のクレアチンホスホキナーゼ活性は30%も低下し、それによって筋肉細胞のATP活性と蛋白合成量が減少することから筋肉の退縮ひいては消瘦を招くことが示唆されている¹²³⁾。

11) 剖検所見

病畜の特徴剖検所見としては、ときに皮下脂肪の萎縮、下顎部の浮腫がみられるが、一般に心臓、肺、肝、腎臓には結節形成、腫大、萎縮等の外見的異常所見は認められない。最も注目すべきは小腸の粘膜と腸間膜リンパ節の所見である。発病牛の症例では、一般に回腸の肥厚が剖検時に外見からも識別でき、異常な粘膜の厚みを触知することができる。粘膜面には深いきれこみを有する横断皺が重畳と隆起し、伸長しても平滑に修復することはない。粘膜は時に充血し、チョコレート色または赤紫色の斑紋を有するが出血所見はほとんどない。このような所見は空腸上部から十二指腸にわたり、部分的または連続的に認められるが、結腸、直腸には縦皺が認められるので、小腸程の大変化が認められない。腸間膜リンパ節の輸入リン

パ管は腫大し、索状を呈し、またリンパ節も数倍に水腫様変化を伴って腫大する。このような腫大変化は、マクロファージから派生した類上皮細胞の大集簇が、粘膜あるいはリンパ節の固有組織を駆逐し、これによりリンパ液流が鬱滞して誘起されたものである。輸入リンパ管にはヨーネ菌を満載したマクロファージが栓塞し、リンパ節にも広範囲にわたり肉芽腫が形成される。

牛のヨーネ病肉芽腫は結核結節（牛の結核、豚の抗酸菌症）と異なり、乾酪壊死または石灰化病巣は一般にはみられず、集簇部へのリンパ球の浸潤も軽度であるため、正常組織との境界は明瞭ではない。このような結節内に抗酸菌が認められないこともあり、特に仔牛の初期病巣ではパイエル板に抗酸菌を認めない微小病巣が散発する。病巣部へのマクロファージの集簇にはTリンパ球から産生されるリンホカインが関与しており、いわば類上皮結節は結核の空洞と同様に宿主の細胞性免疫応答の表現形といえよう。ヒツジ、ヤギのヨーネ病では乾酪結節が形成されるが¹⁵²⁾、乾酪化・石灰化病巣は浸出性炎症が強度におき、細胞が壊死に陥るときに形成されるものであり、緬山羊のヨーネ菌に対する免疫系細胞群の応答性は牛とは異なるものであろう。

12) 実験小動物の感染モデルからの病態解明への接近

1961年にChandlerはC57blackマウスにおいてヨーネ菌が旺盛に増殖し、肉芽腫病巣を形成し、一方、CBAマウスでは接種菌の増殖が抑制されることを証明した²⁰⁾。最近、著者はヨーネ菌参照株(ATCC19698)¹⁰⁵⁾のBALB/cとC3Hマウスへの腹腔内接種実験において、前者では腸管、脾、肝での1ヶ月以降から顕著な菌の増殖がみられるのに反し、後者では増殖が抑制されることを示した。そして感受性マウスではELISA抗体の強い上昇と細胞性免疫の抑制が認められ、牛の免疫応答解析に有用なモデルとなることを示した。Lepperはマクロファージ内における鉄代謝と菌の増殖性に注目し、飼料中の鉄含量の高、中、低群にわけ、腹腔接種7週間後における肉芽腫内での菌数を比較した。低鉄飼料給与群では貧血がみられ、高鉄飼料群ではマクロファージ内への鉄貯留を認めた。ヨーネ菌の増殖は高鉄飼料給与群において顕著であ

り、低鉄給与群では感受性マウスにおいても菌の増殖は抑制された^{83,85)}。彼等はマクロファージでの鉄蓄積代謝がヨーネ菌の増殖動態の鍵をにぎっていると考えている⁸⁴⁾。マクロファージ内には鉄結合蛋白フェリチンが蓄積していることが知られており^{44,157)}、牛ヨーネ病の肉芽腫では同成分の他、ラクトフェリンが存在することが報告されている。¹¹⁶⁾

免疫機構と菌の増殖の動態との関連はハムスター、ヌードマウスでの感染実験から示唆されている^{49,81)}。nu/+マウスでは腸管での菌増殖が抑制されたが、nu/nuマウスでは旺盛な菌増殖、糞便への排菌、病巣形成が認められたことから、細胞性免疫機構が菌の増殖阻止に関与することが示唆されている⁴⁹⁾。マクロファージ内での鉄代謝は菌の初期増殖に、そしてその後の病巣拡大のかぎを細胞性免疫が支配しているという推論もある。最近、ヨーネ菌を経口接種した21頭の新生ウサギのうち13頭(62%)で5ヶ月後に間欠性下痢が認められたことから、実験モデルとしての有用性が示唆された。ただし補体結合反応及びヨーニン皮内反応は陰性であり、免疫応答特性の解析モデルとはならない。1回の妊娠、分娩は影響しなかったという。¹¹⁵⁾

13) 診断上の問題点

ヨーネ菌による感染は腸管のマクロファージにとりこまれることから開始するが、1～数年後に活発な菌の増殖を開始するまでには、結核菌のようにマクロファージの破壊をもたらず全くの寄生状態を保つ。このため、宿主の免疫応答の開始は他の感染症に比べて著しく遅延することになり、血清学的反応による早期診断を困難とする。細胞内寄生菌であるヨーネ菌に対しては、まず、遅延型アレルギー反応(ヨーニン皮内反応)が成立するが、感染から陽転するまでには数ヶ月を要し、また感染菌量が少なければ、マクロファージ内からの抗原提示は遅延型過敏症関連T細胞の感作には不十分であり、陽転時期はさらに遅延する。現に、輸出入検疫で2度のヨーニンテストをクリアした米国产の成牛が国内で数年後に発病した症例が何例か報告されている。糞便中に活発に排菌を開始した無症状感染牛の大部分はヨーニン反応が陰転する傾向が強く、病勢の進行は、ヒトの癩腫型癩と同様に細胞免疫応答の抑制を誘起するもの

とみられる。また、ヨーニンには交差抗原を含むため、類縁菌感作個体では偽陽性反応を避けたい。オーストラリアでは鳥型 PPD を用いているが、本邦で用いているオールドヨーニンと、特異性のうえでは殆ど差がない⁷¹⁾。

抗体応答（液性免疫応答）は、菌増殖を開始した後には充分量の抗原が循環系に放出されるか、抗原提示細胞がリンパ節及び脾臓に到達した後に開始する。ヨーネ菌の活発な増殖は一般に若齢期には起らないので、鋭敏な抗体検出法をもってしても1歳未満の個体では診断が困難である⁷³⁾。このような免疫応答特性における問題に加えて、ヨーネ菌に特異的な抗原の実用的調製法が開発されていないため、非特異反応の問題はいまだに解決されていない現状にある。ヒトの結核の診断ですら胸部レントゲンに依存しており、結核患者に対する血清診断法は実用化されていない。ヨーネ病等の抗酸菌感染症を血清学的診断のみによって診断することは極めて困難であるといえよう。他方、細菌学的診断法の糞便からのヨーネ菌分離培養法は最も信頼性のある診断法として評価されている¹⁰⁹⁾。本反応には偽陽性結果はないが、判定には約2ヶ月もの長期間を要するため、病牛の摘発が遅延するという防疫上の問題がある。

以上のように、感染個体のすべてを1種類の方法で摘発することは不可能であり、清浄化にあたっては、種々の方法を組み合わせた定期検査プログラムをもとに、長期間にわたる防疫プログラムを実施する必要がある。

14) 血清学的診断法

補体結合（CF）反応は、世界的に主力血清診断法として採用されており^{34,118,128,131)}、本邦における輸出入検疫においてもヨーニン反応とともに家畜伝染病予防法に定められた基準診断法である。CF反応は病勢の進んだ症例の確定診断法として極めて有用であり^{45,131)}、下痢、消瘦等を示す成牛の鑑別診断法として汎用される。現行法ではCF抗体10倍以上、ヨーニン反応2mm以上、またはCF抗体で3回以上10倍陽性の結果を陽性としている。現行のCF反応に用いられている抗原はYugiらによって開発されたもので¹⁷⁷⁾、Teps株から熱フェノール抽出後、50%エチルアルコールによって沈殿した

糖脂質画分（有効成分はリポアラビノマンナン¹⁴⁷⁾）を用いている。ヨーネ菌は結核菌¹¹⁹⁾、非定型抗酸菌^{46,70,156,162)}をはじめコリネバクテリウム属^{43,95)}、ノカルジア属¹²⁶⁾、デルマトフィルス属等の近縁菌²¹⁾との交差抗原を含むため、これらの菌で感作された個体はヨーネ病CF反応で強陽性を示す。このようなことから、1時点のCF抗体価のみから診断することを避けているわけであるが、発病牛の場合は、米国で用いられている免疫拡散法と^{139,140,141)}同様に診断精度は極めて高く、1回の検査結果から判定することができる。

血清診断法は多数検体の処理が容易であり、また短時間内での判定が可能であるため、信頼性の高い技術の開発が世界的にすすめられてきたが、特異性と感度を両立させることは極めて困難であった^{2,3,16,21,119,128,148)}。著者はヨーネ病の血清反応の精度を高めるために、ELISAの応用性を検討してきた。本法ではヨーネ菌の粗製蛋白抗原を用いるため、被検牛血清をフレイ菌の死菌体で前吸収し交差抗体を除去した後、IgG1抗体のみを検出する反応系を採用した（IgMには交差抗体が強く存在し、IgA、IgG2の抗体レベルが低いことが判明したため^{166,169)}）。抗体検出感度はCF反応よりも著しく改善され^{55,65,109,112,149,155)}、また偽陽性率はCF反応に比べて大幅に減少させることができたため^{169,170,171)}、診断精度を著しく向上させることができた。本法は米国、オーストラリアでも追試され、実用的血清反応としての有用性が確認された^{14,37,111)}。ただし、ヨーネ病においては液性免疫応答の陽転が病勢がかなり進行してからであるため^{34,35)}、保菌・無排菌個体や少数のヨーネ菌を排菌しているような個体では抗体陽性率は低い。最近、ヨーネ菌P18株から抽出した特異GPL抗原（MAICの2型GPL抗原）を用いたELISAがP18株免疫牛血清に強反応を示すことが報告されたが、9頭の発病牛において1頭のみが陽性を示したにすぎず、実用価値は乏しいと判断される。¹⁸⁾

防疫をすすめるうえでは、今後、抗体応答の低い病期の個体を摘発しうるような精度の高い方法の開発が要請されている。抗体応答よりも早期に出現する細胞性免疫応答を試験管内で検出する方法についても多くの報告がみられ^{12,36,58)}、全血または単核球画分の芽球化反応の有用性が指摘されている^{5,17,112)}。しかし、放射性同位元素を使用し、生

きた細胞を用いることなどの制約があり、しかも試験日間変動も大きいため実用診断法としては不適である⁵¹⁾。これにかわり、試験管内でリンパ球をヨーネ菌抗原で刺激し、T細胞により産生されたIFN γ 量を測定する試みがなされており、ヨーネ菌テストに替る細胞免疫反応系として期待される。ただし、この反応系の特異性を高めるためには抗原の精製が課題となるだろう⁵⁾。

15) 細菌学的診断法

糞便へのヨーネ菌の排菌は発病よりもかなり前から開始するが、糞便中の菌数は大きく変動し、また分娩期前後には急激に排菌量が上昇し、再度低下することがある。下痢を開始しているような末期牛では、たとえ正常便でも常時1g中に100万コ以上のヨーネ菌を排菌していることが多い。現在、病性鑑定施設で実施されている方法では1g中に100コ以上の菌が含まれていれば検出される⁹⁸⁾。糞便を蒸留水に浮遊させ、攪拌後、上層部分の5mlと25mlの0.75%のヘキサデシルピリジニウムクロライドで1晩処理し、沈殿をマイコバクチン添加卵黄寒天ハロルド培地と市販の小川培地に接種する¹⁷³⁾。37°C、3ヶ月間培養し、7週間以降にマイコバクチン添加培地のみで発育する抗酸菌をヨーネ菌と判定する。コロニー数が1~2コの場合は継代してマイコバクチン依存性を確認する。Damatoらは血清加7 H10寒天培地により判定期間は2~3週間短縮できるとしている³³⁾。また、彼等は、培養液成分を¹⁴Cで標識し、菌の増殖を放射性炭酸ガスで測定することによりマイコバクチン依存性を7~8日で判定できることを報告している³²⁾。本法は同位元素取扱い施設に限定されるため、本邦では普及が困難である。発育菌の確定的な同定のためには脂肪酸のガスクロ分析²³⁾、DNAの制限酵素切断像¹⁶⁰⁾からの判定も可能である。培地にはアンホテリシンBが添加されているが¹⁰⁰⁾、真菌、芽胞菌の汚染により、冬季の真菌汚染サイレージで給餌された牛の糞便では判定はしばしば困難となる⁶³⁾。種々の抗真菌剤の添加により汚染率を減少させることができるという報告もある^{61,63,135)}。最近、以上のような培養法の欠点を補うため、糞便中のヨーネ菌DNAを直接検出する新世代の技術が開発されつつある。

16) ヨーネ菌の

特異遺伝子のクローニング

ヨーネ菌と鳥型結核菌の染色体DNAの塩基配列は極めて高い相同性をもつので、本菌にのみ特異なDNA塩基配列を得ることは極めて困難と考えられていた⁵⁴⁾。ところが、McFaddenらは、クローン病患者由来のヨーネ菌株の遺伝子ライブラリーからヨーネ菌のDNAと強く、鳥型結核菌DNAとは弱くしかハイブリダイズしないクローンpMB22を得、ついで、鳥型結核菌とはハイブリダイズせずヨーネ菌のDNAとのみ反応するサブクローンを選択し、ついにpMB22/S12というヨーネ菌特異サブクローンの作製に成功した⁹⁶⁾。これは、各種の抗酸菌のDNAとのサザンハイブリダイゼーションでヨーネ菌に対する厳密な特異性が確認され、後に紹介する糞便からのDNAプローブによるヨーネ菌検出技術の開発の基礎となった。pMB22クローンは*Streptomyces coelicolor*のIS110(挿入配列)に配列の酷似するIS900(1451塩基対から構成)を含んでいる⁴⁷⁾。IS900は染色体DNAのなかに10コピー以上が含有され、鳥型菌には存在しない^{30,47)}。このIS900に含まれるS-12サブクローンの塩基配列のうちAGGTTGTGCCACAACCACCTCCGTAがプローブとして用いられる¹⁵⁸⁾。なお、糞便からのヨーネ菌DNAのコピー増幅に使用されるPCRプライマーはIS900/150C(CCGCTAATTGAGATGCGATTGG)とIS900/921(AATCAACTCCAGCAGCAGCGCGCGGCTCG)でありTaqDNAポリメラーゼ存在下で229塩基対を伸長することができる。¹⁵⁸⁾

17) PCRによるDNA増幅と

DNAプローブによるヨーネ菌の迅速検出

DNAのポリメラーゼチェーンリアクション(PCR)による増幅は、臨床材料からの検出目標病原微生物の高感度検出を可能にした。PCRは標的DNA塩基配列のみを増幅するために、それに固有のオリゴヌクレオチド(プライマー)をハイブリダイズさせ、次にTaqポリメラーゼによって、添加した4種の塩基をつぎつぎと標的DNAに沿って伸長させていくものである。これには94°C、1分間の加熱によりヨーネ菌の2本鎖のDNAを1本鎖に開裂させ、ついで、60°C、2分間においてプラ

イマーをアニールさせ、最後に72°C、1分間で相補鎖の合成を行う。Taqはこの高温条件にも耐えるため、このサイクルをくりかえすことが可能であり、一般には20回の反復により100万倍にDNAコピーを増幅する(糞便検体中の1コのヨーネ菌のDNA量が100万倍となる)ことも可能である。これにより、以後のDNAプローブによるサザンブロットングでのDNA検出はアイソトープを必要とするほどの感度がなくてもよい。すでに、米国においてヨーネ菌用のプライマーおよびプローブが試験製造されている。プローブはラジオアイソトープに替り酵素で標識されているため、家畜病性鑑定施設において容易に実施することができる。PCR法によるヨーネ菌の検出感度は培養法にほぼ匹敵するものであり、 $10^{3-4}/g$ 糞便の菌を検出することが可能となる。

18) 糞便からの

PCRによる検出法の術式

糞便を滅菌塩類溶液に浮遊後、上清0.5mlと希アルカリとを混合し、イオン交換クロマトグラフィーにより糞便成分を除去する。つぎにヒートブロックにて加熱処理することによりヨーネ菌の細胞壁を破壊し、DNAを抽出する。この100 μ lをヨーネ菌プライマー、Taq酵素及び、塩基成分(ATP, CTP, GTP, TTP)と混合し、PCR反応によりDNAを増幅する¹⁵⁸⁾。これをニトロセルロース膜にドットした後、アルカリ処理で1本鎖とし、次に酵素標識DNAプローブを添加し、50°Cで30分反応させる。洗浄後、基質液を添加し37°Cで2時間反応させる。検体にヨーネ菌が含まれていれば紫色のスポットとして現われる。本法の判定所要時間は2日であり、しかも特異的であるのでヨーネ菌排菌個体の検出は飛躍的に改善されることになる。

19) ヨーネ病の国内発生状況

本邦でのヨーネ病の初発は1930年に英国から輸入された種畜(ショートホーン)に記録されて以来、約50年間には米国、カナダからの輸入牛に年間数頭の発生をみるにとどまっていた¹¹³⁾。ところが、1980年に北海道南部の褐毛和種群、そして1982年の東北北部での黒毛和種群での大発生をみるにおよび、ヨーネ病の国内での深刻な浸潤状況が明

らかとなった¹⁷²⁾。この褐毛和種群でのヨーネ病法令殺頭数は現在まで80頭を超え⁶⁵⁾、牛の移動にともなう、道央にも二次発生がみられた。黒毛和種の最初の集団発生として摘発された某県では1,000頭以上の一貫経営牧場で、3頭の重症例の摘発を契機に、2年間に100頭を超える感染牛が摘発された。その後、黒毛和種での発生は、この群でのヨーネ病摘発前に、同群から導入した都下の離島農場においても6年後に二次発生が認められ²¹⁾、また群発生が北海道、関東、近畿でも認められた^{4,65)}。乳牛についても、かつての輸入牛の偶発疾病のイメージは払拭され、輸入牛との接触経歴のない多くの国産牛に発生が報告されている。北海道央での乳牛症例35頭は、疫学調査から汚染源を3頭の米国からの輸入牛にたどりつくことができ¹⁷³⁾、過去20年間にほんの1にぎりの輸入牛とともに侵入したヨーネ病が不顕性感染牛の移動とともに広範囲に浸潤したものと考えられる。

20) 海外での発生状況

海外での発生は、1950年代の英国での詳細な疫学調査成績で感染率が10%以上におよんだことが記録されている¹⁶⁵⁾。近年、深刻な汚染状況に直面しているのは米国とオーストラリアである。米国では1943年に33州で、そして1971年には46州で本病の発生がみられ⁶⁶⁾、最近ではほぼ全域にわたって症例が報告されている。最近、米国家畜疾病研究所により32州の76ヶ所の食肉処理場から7,540頭分の腸管(腸リンを含む)が収集され、培養法で1.6%(乳牛で2.95%、肉牛で0.6%)の陽性率が得られた¹¹⁰⁾。本病の発生分布は米国本土全州にわたっており、特に有数の酪農地帯として知られるウイスコンシン州での1982年度での1,000頭の廃用屠畜を対象とした大規模な培養調査では10.8%の高い陽性率を記録している¹⁰⁹⁾。ついで、1988年度のウイスコンシン州の調査では38,000乳牛群のうち2,400群がヨーネ病汚染群とされているという³¹⁾。また、東部のニューイングランド地方での110頭の屠畜牛での調査では18%²⁴⁾、カリフォルニアでの3,140頭の糞便培養検査では3%陽性の成績が報告されている¹⁾。移動禁止制限の拘束をうけないため1汚染群から8州の28農場に家畜市場を通じて同屠畜が売却されており、本病の汚染がさらに拡大することが懸念されている²⁴⁾。汚染度は地域によってか

なりの差異がみられるが Kopecky は土壌との関連を指摘し、アルカリ土壌よりも酸性土壌域のほうが汚染が拡大しやすいと述べている。

オーストラリアにおいては1988年度のビクトリア州での調査成績によれば、乳牛群9,810のうち1,282群(13%)、肉牛群21,478のうち84群(0.4%)が過去5年以内にヨーネ病の発生をみている。オーストラリアでは本邦同様、ヨーネ病を家畜法定伝染病に指定しており、1987年においては発病牛及び無症状陽性個体を含めて936頭が摘発され、補償殺処分をうけた。1989年度の輸入牛頭数は28,742頭(屠場直行は18%)にも達したが、大部分は米国及びオーストラリア産によって占められており、輸入牛に対するヨーネ病検査体制を強化するために、動物検疫所では糞便培養法を採用した。

21) ヨーネ病による経済的損耗

米国の Larsen は1972年の報告で、110頭のガンジ牛群がヨーネ病により5年間で10万ドルの損害をうけたと記載している⁷⁷⁾。ヨーネ病は数年にもおよぶ潜伏期間を有し、発病率も低いため、生産性への影響を正確に表現することは容易ではないが、種畜生産農家にとっては、生前確定診断の困難さとあいまって、汚染群の個体が種畜あるいは肥育素牛としての家畜市場への出荷の権利を失うことによる損失は甚大である。

乳量生産の観点から、ヨーネ病による損耗率を数値として初めて具現化した Buergelt の成績によれば、発病群において年間生産量は16%、非臨床群においては7.7%の減産をもたらすという¹⁵⁾。Merkal は、ヨーネ病汚染群では乳房炎ならびに繁殖障害による廃用淘汰率が高いことも示している¹⁰⁴⁾。Elsken らはヨーネ病牛の乳汁リンパ球の芽球化反応が顕著に低下することを指摘し、乳房の感染症抵抗性減弱と関連づけている³⁷⁾。Abbas らは、非臨床群(26頭)における乳量減産は対照群(52頭)に比べ15%にも達し、また受胎間隔も1.7ヶ月延長することを報告している¹⁾。最近オランダからの報告では、乳量への影響では臨床群で19.5%、非臨床群で16%という高い損耗率が提示されている¹³⁾。本邦では乳量への影響についての成績はないが、著者の手許には分娩数ヶ月で泌乳量激減～停止にいたった多くの臨床カルテが寄せられて

いる。

最近、高橋らはヨーネ病汚染黒毛和種群における肉生産への影響を多数の非臨床例(抗体、排菌陽性)を対象に解析し、増体率において12.7%の低下がみられることを明らかにした¹⁴⁹⁾。本群は一貫経営群であり、これらの多くは繁殖牛であるため、仔牛生産への損害を勘案すれば、経営に及ぼす損害額はさらに大きくなる。

22) ヨーネ病に対するワクチン

ヨーネ病ワクチンは1926年にフランスで最初に開発された。これは、ヨーネ菌野外株の生菌をオリブ油、パラフィン、軽石粉と混合したものを皮下に接種する^{144,146)}。1940年代に深刻なヨーネ病汚染に直面した英国ではウエイブリッジ中央獣医学研究所で、弱毒株を用いたフランス型ワクチンが開発され、1964年に実用化された。ワクチン使用は農務省認可の得られた1,402群に限定して行なわれ、1964年から1978年までに25万ドーズが供用された。ワクチンは1ヶ月未満の仔牛の頸側部の皮下に接種するが、局所に結節が形成され、1年以上も持続する。ヨーネ病に汚染された231群における、追跡調査では、ワクチン使用前の群平均の発症率は10.6%もの高率を示したが、1年後には3.6%に減少し、その後7年には平均発症率は0.1%にまで著減した¹⁶¹⁾。また、ノルウェーではヤギのヨーネ病防圧に同ワクチンを応用し1967年から1982年に131,000頭に接種した結果、53%の感染率を1%まで低下させることに成功したという。¹³⁶⁾

一方、Larsen はヨーネ菌生菌を鉱物油にサスペンドし、121°C 5分間加熱処理したワクチンを汚染群の1ヶ月以内の仔牛に接種し、以後7年間での追跡で、発症率の低下に有効性を認めた⁸²⁾。1988年度においてウイスコンシン州では700乳牛群がワクチンプログラムを採用し、71,000頭の仔牛がワクチン接種をうけ、31群は清浄化に成功したとしている³¹⁾。ワクチンが発病率の低減および発症時期の延長に有効であることは評価されるが、感染ならびに持続感染をも完全に阻止することには否定的な成績が多い。Larsen は英国製生ワクチン接種仔牛への26日後の実験感染群では、5ヶ月後の病理、細菌所見で対照群との差異を認めなかったとしている⁷⁸⁾。ヨーネ病ワクチンは現在でも、汚染群に限定して米国の一部、ヨーロッパ諸国で使用されて

いるが、本邦では、汚染度が低いこと、ワクチンによるツベルクリン反応陽転の問題等を勘案し、結核に準じた現行の摘発、淘汰を防疫の基本戦略としてゆくことが適切と考えられる。

23) ヨーネ病に対する抗菌剤による治療

ヨーネ菌は鳥型結核菌と同様に結核菌よりも種々の抗菌性化学物質に抵抗性を示す。抗結核剤の rimino phenazine (clofazimine) が試験管内でヨーネ菌に有効であり、マウス、ヒツジへの日量25 mg/kgの経口投与後、ヨーネ菌の攻撃に対し、腸間膜リンパ節の菌量減少から有効性を確認された⁴²⁾。本剤を発病牛に600mg/日量200～330日間経口投与した実験では、下痢の回復、体重減少の進行停止、排菌量の減少が認められたが、治療停止1年後には再発し、剖検で腸管に病変を認め、ヨーネ菌も分離された¹⁰³⁾。発病ヤギへのストマイ、イソニアジッド、リファンピシン投与では、臨床所見の改善が85日後にみられたが、剖検では消化管に肉芽腫病巣が存在し、リンパ節からヨーネ菌が分離された¹⁴²⁾。このように抗結核剤、抗癩剤により、治療効果が認められるものの、病巣部の菌を排除すること、排菌を完全に停止させることは困難であることから、ヨーネ病に対する治療処置は特殊な価値をもつ種牡畜以外には行われるべきではない。

24) ヨーネ菌の生残性と消毒薬感受性

抗酸菌は細胞壁が脂質に富むため、物理化学的影響に対し強い抵抗性を有する¹³²⁾。ヨーネ菌は水道水中で17～19ヶ月、凍結融解後も4℃で5ヶ月間、生残しうる⁷²⁾。乾燥糞便中では246日間生残できるが^{60,66)}、糞尿混合状態では30日以下で死滅し、室温でも生糞便では菌数が激減することが知られている⁵²⁾。乾燥状態で直射日光照射下では100時間後に死滅するとみられる。感染牛は発病時はもちろん、無症状期においても長期間にわたり、大量のヨーネ菌を持続排菌するため、牛舎や放牧地は濃厚に汚染されることになるので、病牛摘発後の速やかな汚染牛舎の消毒は必須の防疫処置である。またヨーネ菌は60℃以上の環境下では急速に死滅するので、汚染厩肥は完熟堆肥状態で最低1年間は放置するように処置する⁶²⁾。ヨーネ菌を水に浮遊させた状態では各種の市販消毒薬が有効であり、

特にフェノール系薬剤が著効を示し、数分間で菌数は 10^6 以下に減少する¹⁰⁷⁾。しかし、乾燥糞便中では効果は激減し、水浮遊液での有効濃度では全く無効となり、70%エタノールのみには迅速な殺菌効果を期待できない¹⁰⁷⁾。加藤らは排菌牛の糞便に対し種々の消毒薬の効果を調べ、フェノール剤、ヨード剤はともに糞便汚染下では消毒効果が著減するが、有機塩素系のイソシアヌール酸ナトリウムは著効を示すことを報告した⁶²⁾。しかし、本剤も乾燥糞便中のヨーネ菌に対する直接処置では消毒効果が激減するので、牛舎消毒にあたっては、床、壁に付着している乾燥糞飛沫を水洗してから消毒処置を2～3日間にわたりくりかえす必要がある。

25) 防疫対応

ヨーネ病畜の発生に対応し、患畜の法令殺処分ないしは疑似患畜の鑑定殺処分はできるかぎり速やかに実施する。発症牛の糞便中には膨大な菌数のヨーネ菌が常時排菌されており、加えてヨーネ菌の強固な外界での生残性を考慮すると、牛舎は濃厚に汚染されていることを覚悟しなければならない。患畜の飼養牛房ならびに通路、使用器具等は消毒薬で入念に消毒処置を施す。発病牛を数ヶ月以上放置した場合、乳牛といえども同一牛舎内の仔牛の大部分は感染を受けている危険性が高く、また長期間にわたり母牛からの直接哺育をうける肉牛では、患畜と同居する仔牛は確実に感染しており、いずれ発症の運命にあると判断すべきである。したがって、乳牛、肉牛のいずれでも病牛の直仔は患畜と同時に淘汰対象とし、できれば、ヨーネ菌との接触の疑われる同群の仔牛は、搾乳または繁殖用の候補牛としての使用を控え、肥育用に供する。

同居群の感染率は発病個体の数と群での飼育期間にほぼ比例し、概ね数倍の保菌（または排菌）感染牛が潜在している。感染牛の免疫応答、排菌態度は個体の抵抗力と病期によって著しく異なるので、単一の検査で、それも1回では全頭検査をもってしても、感染牛の全てを摘発することは不可能である。3ヶ月齢以上の全個体についてはヨーニンテストを、1歳以上の個体はCFテストならびに糞便培養検査を実施する。病牛は発病の6ヶ月～3年前から排菌するので、汚染源の摘発には極

めて有効である。このような検査を年2～4回にわたっておこない、できれば3～5年間は監視下におく必要がある^{133,175)}。3～5年目に免疫学的反応及び糞便検査で全頭が陰性となれば清浄化成功と判定できる。ウイソコンシン州ヨーネ病防疫実施要綱では、仔牛の飼養管理に加えて、汚染群の同居固体の他群への売却自粛の重要性を強調している¹¹⁴⁾。家畜法定伝染病とはいえ、本病については移動制限、出荷停止等の法的制約はないのが現状である。種畜の導入にあたっては購入先の群にヨーネ病の発生歴のないことを確認することが重要である。

おわりに

ヨーネ病の最初の記載から約1世紀が経過したが、本病の病巣形成機構ならびに発病機構の本質はほとんど解明されていない。抗酸菌による感染

症の病理発生は、宿主側の免疫機構の修飾（異常な活性化）が大きく関与しているとみられている。コロニー刺激因子、腫瘍壊死因子、ガンマインターフェロン、種々のインターロイキンが抗酸菌感染症の肉芽腫性炎症変化の誘導に関与していることが示唆されており、培養マクロファージにおけるヨーネ菌の増殖へのサイトカイン修飾の機構解明をめざす研究報告も最近の機関誌に掲載されている^{176,179)}。結核菌感染では、 $\gamma\delta$ T細胞が初期防御に重要な役割をはたし、それに対応する抗原物質は抗酸菌が多量に生産する熱ショック蛋白であることを示唆する魅力的な成績も提示されている。ヨーネ病の病変を構成する類上皮細胞肉芽腫の形成機構についての遺伝子レベルの研究は、家畜のヨーネ菌感染症のみならずヒトの抗酸菌感染症の病理発生解明にも寄与するであろう。

引用文献

- 1) Abbas, B., Riemann, H. P. and Hird, D. W. (1983): Diagnosis of Johne's disease (paratuberculosis) in Northern California cattle and a note on its economic significance. *California Vet.*, 8, 20—24.
- 2) Abbas, B., Riemann, H. and Behymer, D. E. (1983): Evaluation of the fluorescent antibody test for diagnosis of paratuberculosis. *Am. J. Vet. Res.*, 44, 720—720.
- 3) Abbas, B., Riemann, H. P. and Lonnerdal, B. (1983): Isolation of specific peptides from *Mycobacterium paratuberculosis* protoplasm and their use in an enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of paratuberculosis (Johne's disease) in cattle. *Am. J. Vet. Res.*, 44, 2229—2236.
- 4) 足立 力, 近江嘉博, 後藤一一, (1989): 大規模肉牛農場におけるヨーネ病——早期清浄化対策とその成果, 臨床獣医, 7, 44—49.
- 5) Alhaji, I., Johnson, D. W., Muscoplat, C. C. and Thoen, C. O. (1974): Diagnosis of *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium paratuberculosis* infections in cattle by *in vitro* lymphocyte immunostimulation. *Am. J. Vet. Res.*, 35, 725—727.
- 6) Allen, W. M., Berrett, S. and Patterson, D. S. P (1974): A biochemical study of experimental Johne's disease II. An *in vitro* study of L-histidine uptake by sheep intestinal mucosa. *J. Comp. Pathol.*, 84, 385—389.
- 7) Baess, I (1983): Deoxyribonucleic acid relationships between different serovars of *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare* and *Mycobacterium scrofulaceum*. *Acta. Path. Microbiol. Immunol. Scand.*, B91, 201—203
- 8) Barclay, R. and Ratledge, C. (1983): Iron-binding compounds of *Mycobacterium avium*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*, and mycobactin-dependent *M. paratuberculosis* and *M. avium*. *J. Bacteriol.*, 153, 1138—1146
- 9) Barclay, R., Ewing, D. F, and Ratledge, C. (1985): Isolation, identification, and structural analysis of the mycobactins of *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*,

- Mycobacterium scrofulaceum*, and *Mycobacterium paratuberculosis*. *J. Bacteriol.*, 164, 896 — 903.
- 10) Barclay, R. and Ratledge, C. (1986): Participation of iron on growth inhibition of pathogenic strains of *Mycobacterium avium* and *paratuberculosis*. *Zbl. Bakt. Hyg. A* 264, 189 — 194.
 - 11) Bendixen, P. H., Bloch, B. B. and Jorgensen, J. B. (1981): Lack of intracellular degradation of *Mycobacterium paratuberculosis* by bovine macrophages infected *in vitro* and *in vivo*: Light microscopic and electron microscopic observations. *Am. J. Vet. Res.*, 42, 109 — 113.
 - 12) Bendixen, P. H. (1977): Application of the direct leukocyte-migration agarose test in cattle from a *Mycobacterium paratuberculosis*-infected herd. *Am. J. Vet. Res.*, 38, 2027 — 2028.
 - 13) Benedictus, G., Dijkhuizen, A. A. and Stelwagen, J. (1987): Economic losses due to paratuberculosis in dairy cattle. *Vet. Rec.*, 121, 142 — 146.
 - 14) Braun, R. K., Buergelt, C. D., Littell, R. C., Linda, S. B. and Simpson, J. R. (1990): Use of an enzyme-linked immunosorbent assay to estimate prevalence of paratuberculosis in cattle of Florida. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 196, 1251 — 1254.
 - 15) Buergelt, C. D. and Duncan, J. R. (1978): Age and milk production data of cattle culled from a dairy herd with paratuberculosis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 173, 478 — 480.
 - 16) Buergelt, C. D., Delistle, G., Hall, C. E., Merkal, R. S. and Duncan, J. R. (1978): *In vitro* lymphocyte transformation as a herd survey method for bovine paratuberculosis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 39, 591 — 595, 1978.
 - 17) Buergelt, C. D., Hall, C., McEntee, K. and Duncan, J. R. (1978): Pathological evaluation of paratuberculosis in naturally infected cattle. *Vet. Pathol.*, 15, 196 — 207.
 - 18) Camphausen R. T., Jones, R. L., and Brennan, P. J. (1985): A glycolipid antigen specific to *Mycobacterium paratuberculosis*: Structure and antigenicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82, 3068 — 3072.
 - 19) Camphausen, R. T., Jones, R. L., and Brennan, P. J. (1988): Antigenic relationship between *Mycobacterium paratuberculosis* and *Mycobacterium avium*. *Am. J. Vet. Res.*, 49, 1307 — 1310.
 - 20) Chandler, R. L. (1961): Infection of laboratory animals with *Mycobacterium johnei*-IV. Comparative susceptibility to infection of C. 57, C. B. A. and Swiss white mice, *J. Comp. Pathol.*, 71, 233 — 242.
 - 21) Chiodini, R. J., Van Kruiningen, H. J. and Merkal, R. S. (1984): Ruminant paratuberculosis (Johne's disease): the current status and future prospects. *Cornell Vet.*, 74, 218 — 282.
 - 22) Chiodini, R. J., Van Kruiningen, H. J., Merkal, R. S. Thayer, W. R. and Coutu, J. A. (1984): Characteristics of an unclassified *Mycobacterium* species isolated from patients with Crohn's disease. *J. Clin. Microbiol.*, 20, 966 — 971.
 - 23) Chiodini, R. J., Van Kruiningen, H. J. (1985): Characterization of *Mycobacterium paratuberculosis* of bovine, caprine, and ovine origin by gas-liquid chromatographic analysis of fatty acids in whole-cell extracts. *Am. J. Vet. Res.*, 46, 1980 — 1989.
 - 24) Chiodini, R. J. and Van Kruiningen, H. J. (1986): The prevalence of paratuberculosis in culled New England cattle. *Cornell Vet.*, 76, 91 — 104.
 - 25) Chiodini, R. J. (1986): Biochemical characteristics of various strains of *Mycobacterium paratuberculosis*. *Am. J. Vet. Res.*, 47, 1442 — 1445.
 - 26) Chiodini, R. J., Van Kruiningen H. J., Thayer, W. R., and Coutu, J. A. (1986): Spheroplastic phase of *Mycobacteria* isolated from patients with Crohn's disease. *J. Clin. Microbiol.*, 24, 357 — 363.
 - 27) Chiodini, R. J. (1990): Characterization of *Mycobacterium paratuberculosis* and organisms of

- Mycobacterium avium* complex by restriction polymorphism of the rRNA gene region, *J. Clin. Microbiol.*, 28, 489 — 494.
- 28) Collins, P., McDiarmid, A., Thomas, L. H. and Matthews, P. R. J. (1985): Comparison of the pathogenicity of *Mycobacterium paratuberculosis* and *Mycobacterium* spp. isolated from the wood pigeon (*Columba palumbus*-L). *J. Comp. Pathol.*, 95, 591 — 597.
 - 29) Collins, D. M. and de Lisle, G. W. (1986): Restriction endonuclease analysis of various strains of *Mycobacterium paratuberculosis* isolated from cattle. *Am. J. Vet. Res.*, 47, 2226 — 2229.
 - 30) Collins, D. M., Gabric, D. M. and De Lisle, G. W. (1989): Identification of a repetitive DNA sequence specific to *Mycobacterium paratuberculosis*. *FEMS Microbiol Letters*, 60, 175 — 178.
 - 31) Collins, M. T. and McLaughlin, A. R. Experience in Wisconsin in control and accreditation of Johne's disease infected herds. Milner, A. R., and Wood P. R. eds CSIRO Publications, Australia. In Johne's disease. 67 — 70.
 - 32) Damato, J. J., Knisley, C. and Collins M. T. (1987): Characterization of *Mycobacterium paratuberculosis* by gas-liquid and thin-layer chromatography and rapid demonstration of mycobactin dependence using radiometric methods., *J. Clin. Microbiol.*, 25, 2380 — 2383.
 - 33) Damato, J. J. and Collins, M. T. (1990): Growth of *Mycobacterium paratuberculosis* in radiometric, Middlebrook and egg-based media. *Vet. Microbiol.*, 22, 31 — 42.
 - 34) De Lisle, G. W., Suguin, P., Samagh, B. S., Corner, A. H. and Duncan, J. R. (1980): Bovine paratuberculosis I. A herd study using complement fixation and intradermal tests. *Can. J. Comp. Med.*, 44, 177 — 182.
 - 35) De Lisle, G. W., Samagh, B. S. and Duncan, J. R. (1980): Bovine paratuberculosis · II. A comparison of fecal culture and the antibody response. *Can. J. Comp. Med.*, 44, 183 — 191.
 - 36) De Lisle, G. W. and Duncan, J. R. (1980): Bovine paratuberculosis III. An evaluation of a whole blood lymphocyte transformation test. *Can. J. Comp. Med.*, 45, 304 — 309.
 - 37) Elsken, L. A. and Nonnecke, B. J. (1986): *In vitro* transformation of lymphocytes from blood and milk of cows with subclinical paratuberculosis. *Am. J. Vet. Res.*, 47, 1513 — 1516.
 - 38) Embury, D. H. and Lepper, A. W. D. (1984): Serum biochemical changes in calves with Johne's disease. *Aust. Vet. J.*, 61, 284 — 286.
 - 39) Francis, J., Macturk, H. M., Madinaveitia, J. and Snow, G. A. (1953): Mycobactin, a growth factor for *Mycobacterium johnei* 1. Isolation from *Mycobacterium phlei*. *Biochemi. J.*, 55, 596 — 607.
 - 40) Frehel, C., De Cahstelier, B., Lang, T. and Rastogi. (1986): Evidence for inhibition of fusion of lysosomal and prelysosomal compartments with phagosomes in macrophages infected with pathogenic *Mycobacterium avium*. *Infect. Immun.*, 52, 252 — 262.
 - 41) Frenchick, P. J., Markham, F. and Cochrane, A. H. (1985): Inhibition of phagosome-lysosome fusion in macrophages by soluble extracts of virulent *Brucella abortus*. *Am. J. Vet. Res.*, 46, 332 — 335.
 - 42) Gilmour, N. J. L. (1966): Studies on the effect of the rimino phenazine B663 (G. 30320) on *Mycobacterium johnei*. *Brit. Vet. J.*, 122, 517 — 521.
 - 43) Gilmour, N. J. L. and Goudswaard, J. (1972): *Corynebacterium renale* as a cause of reactions to the complement fixation test for Johne's disease. *J. Comp. Pathol.*, 333 — 336.
 - 44) Golden, C. A., Kochan, I. and Spriggs, D. R. (1974): Role of mycobactin in the growth and virulence of tubercle bacilli., *Infect. Immun.*, 9, 34 — 40.
 - 45) Goudswaard, J., Gilmour, N. J. L., Dijkstra, R. G. and Van Beek, J. J. (1976): Diagnosis of Johne'

- s disease in cattle: A comparison of five serological tests under field conditions. *Vet Rec.*, 98, 461 — 462.
- 46) Gunnarsson, E. and Fodstad, F. H. (1979): Analysis of antigens in *Mycobacterium paratuberculosis*. *Acta. Vet. Scand.*, 20, 200 — 215.
- 47) Green, E. P., Tizard, M. L. V., Moss, M. T., Thompson, D. J., Winterbourne, D. J., McFadden, J. J. and Hermon-Taylor, J. (1989): Sequence and characteristics of IS900, an insertion element identified in human Crohn's disease isolate of *Mycobacterium paratuberculosis*. *Nucleic Acids Res.*, 22, 9063 — 9073.
- 48) Hagan, W. A. (1935); Age as a factor in susceptibility of Johne's disease, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 87, 34 — 40.
- 49) Hamilton, H. L., Follett, D. M., Siegfried, L. M., and Czuprynski, C. J. (1989): Intestinal multiplication of *Mycobacterium paratuberculosis* in athymic nude gnotobiotic mice. *Infect. Immun.*, 57, 225 — 230.
- 50) Hines S. A., Buergele, C. D., Wilson, J. H. and Bliss, E. L. (1987): Disseminated *Mycobacterium paratuberculosis* infection in a cow, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 190, 681 — 683.
- 51) Hintz, A. M. (1981): Comparative lymphocyte stimulation studies on whole blood from vaccinated and nonvaccinated cattle with paratuberculosis. *Am. J. Vet. Res.*, 42, 507 — 510.
- 52) Hrubant, G. R. and Rhodes, R. A. (1989): Death of fecal coliforms and *Mycobacterium paratuberculosis* during fermentation of corn and feedlot waste. *Biol. Wastes*, 29, 139 — 152.
- 53) Hurley, S. S., Splitter, G. A., and Welch, R. A. (1988): Deoxyribonucleic acid relatedness of *Mycobacterium paratuberculosis* to other members of the family *mycobacteriaceae*. *Int. J. Syst. Bacteriol.*, 38, 143 — 146.
- 54) Hurley, S. S., Splitter, G. A., and Welch, R. A. (1989): Development of a diagnostic test for Johne's disease using a DNA hybridization probe. *J. Clin. Microbiol.*, 27, 1582 — 1587.
- 55) 伊藤智司, 加藤満年, 門脇睦夫, 北村裕紀, 安藤 聖, 津越充子, 田上宏明, 佐藤佳久 (1989) : 肉用牛ヨーネ病の検査成績の検討とその防疫, 家畜衛生週報, 2074号, 339 — 341
- 56) 市川憲一, 太田俊昭, 青柳高弘, 木下茂人, 山崎 嶂, 矢野隆良 (1989) : 乳用牛にみられたヨーネ病の発生例. 臨床獣医, 7, 38 — 43.
- 57) Jessup, D. A., Behymer, D., Gogan, P. (1981): Paratuberculosis in tule elk in California. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 179, 1252 — 1254.
- 58) Johnson, D. W., Muscoplat, C. C., Larsen, A. B. and Thoen, C. O. (1977): Skin testing, fecal culture, and lymphocyte immunostimulation in cattle inoculated with *Mycobacterium paratuberculosis*. *Am. J. Vet. Res.*, 38, 2023 — 2025.
- 59) Jorgensen, J. B. (1965): On the occurrence of *Mycobacterium johnei* in the mesenteric lymph nodes of abattoir cattle. *Nord. Vet. Med.*, 17, 97 — 102.
- 60) Jorgensen J. B. (1977): Survival of *Mycobacterium paratuberculosis* in slurry. *Nord. Vet. Med.*, 29, 267 — 270, 1977.
- 61) Jorgensen, J. B. (1982): An improved medium for culture of *Mycobacterium paratuberculosis* from bovine faeces. *Acta. Vet. Scand.*, 23, 325 — 335.
- 62) 加藤信正, 横溝祐一, (1989) : ヨーネ菌に対する衛生対策 — 消毒薬および加熱の効果と汚染牛舎の衛生管理, 臨床獣医, 7, 53 — 58.
- 63) Kim, T. G., Bech-Nielsen, S., Gorden, J. C., Slemmons, R. D. and Spangler, E. (1989): Comparison of two methods for isolation of *Mycobacterium paratuberculosis* from bovine fecal samples. *Am. J. Vet. Res.*, 1110 — 1113.

- 64) Kluge, J. P., Merkal, R. S., Monlux, W. S., Larsen, A. b., Kopecky, K. E., Ramsey, F. K., and Lehmann, R. P.:(1968) Experimental paratuberculosis in sheep after oral, intratracheal, or intravenous inoculation : Lesions and demonstration of etiologic agent. *Am. J. Vet. Res.*,29, 953—962
- 65) 小山 満, 寺井慎一, 藤森則男, 土肥 彰, 宇井 繁, 花ヶ前薫, 真鍋伸男. (1986) 渡島管内における肉用牛にまん延したヨ―ネ病の発生実態と清浄化対策. 北獣会誌, 30, 88—91.
- 66) Kopecky, K. E., Larsen, A. B. and Merkal, R. S.(1967): Uterine infection in bovine paratuberculosis. *Am. J. Vet. Res.*, 28, 1043—1045.
- 67) Kopecky, K. E., Booth, G. D., Merkal, R. S. and Baetz, A. L. (1972): Certain blood constituent concentrations in cattle with paratuberculosis. *Am. J. Vet. Res.*, 33, 2331—2334.
- 68) Kopecky, K. E. (1973): Distribution of bovine paratuberculosis in the United States. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 162, 787—789
- 69) Kopecky, K. E. (1977): Distribution of paratuberculosis in Wisconsin, by soilregions. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 170, 320—324.
- 70) Kormendy, B., Nagy, G. and Illes, J. (1984): Cross-reactions between *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium paratuberculosis* strains in complement fixation gelprecipitation tests. *Acta. Vet. Hung.*, 32, 3—7.
- 71) Larsen, A. B., Baisden, L. A. and Merkal, R. S. (1955): A comparison of regular intradermic johnin and a prufied protein derivative of intradermic johnin on artificially and naturally sensitized ruminants. *Am. J. Vet. Res.*, 58, 35—37.
- 72) Larsen, A. B., Merkal, R. S. and Vardaman, T. H. (1956): Survival time of *Mycobacterium paratuberculosis*. *Am. J. Vet. Res.*, 17, 549—551.
- 73) Larsen, A. B., Vardaman, T. H. and Merkal, R. S. (1963): An extended study of a herd of cattle naturally infected with Johne's disease II. The significance of the complement-fixation test. *Am. J. Vet. Res.*, 24, 948—950.
- 74) Larsen, A. B. and Merkal, R. S. (1968): The effect of management on the incidence of clinical Johne's disease. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 152, 1771—1773.
- 75) Larsen, A. B. and Kopecky, K. E. (1970): *Mycobacterium paratuberculosis* in reproductive organs and semen of bulls. *Am. J. Vet. Res.*, 31, 255—258.
- 76) Larsen, A. B. and Moon, H. W. (1972): Experimental *Mycobacterium paratuberculosis* infection in chickens. *Am. J. Vet. Res.*, 33, 1231—1235.
- 77) Larsen, A. B. (1972): Paratuberculosis : The status of our knowledge. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 161, 1539—1541.
- 78) Larsen, A. B., Merkal, R. S. and Moon, H. W. (1974): Evaluation of a paratuberculosis vaccine given to calves before infection. *Am. J. Vet. Res.*, 35, 367—369.
- 79) Larsen, A. B., Merkal, R. S., and Cutlip, R. C. (1975): Age of cattle as related to resistance to infection with *Mycobacterium paratuberculosis*. *Am. J. Vet. Res.*, 36, 255—257.
- 80) Larsen, A. B., Miller, J. M. and Merkal, R. S. (1977): Subcutaneous exposure of calves to *Mycobacterium paratuberculosis* compared with intravenous and oral exposures *Am. J. Vet. Res.*, 80, 1669—1671.
- 81) Larsen, A. B. and Miller, J. M. (1978): Effect of dexamethasone on *Mycobacterium paratuberculosis* infection in hamsters. *Am. J. Vet. Res.*, 39, 1866—1867.
- 82) Larsen, A. B., Moyle, A. I. and Himes, E. M. (1978): Experimental vaccination of cattle against paratuberculosis (Johne's disease) with killed bacterial vaccines : A controlled study. *Am. J.*

- Vet. Res.*, 39, 65—69.
- 83) Lepper, A. W. D., Jarrett, R. G. and Lewis V. M. (1988): The effect of different levels of iron intake on the multiplication of *Mycobacterium paratuberculosis* in C57 and C3H mice *Vet. Microbiol.* 16, 369—383.
 - 84) Lepper, A. W. D. and Wilks, C. R. (1988): Intracellular iron storage and the pathogenesis of paratuberculosis. Comparative studies with other mycobacterial, parasitic or infectious conditions of veterinary importance. *J. Comp. Pathol.* 98, 31—53.
 - 85) Lepper, A. W. D., Embury, D. H. Anderson, D. A. and Lewis, V. M. (1989): Effects of altered dietary iron intake in *Mycobacterium paratuberculosis*-infected dairy cattle: sequential observations on growth, iron and copper metabolism and development of paratuberculosis. *Res. Vet. Sci.*, 46, 289—296.
 - 86) Lovell, R., Levi, M. and Francis, J. (1944): Studies on the survival of Johne's bacilli. *J. Comp. Pathol.*, 54, 120—129.
 - 87) Macham, L. P. and Ratledge, C. (1975): A new group of water-soluble iron-binding compounds from mycobacteria: The exochelins. *J. Gen. Microbiol.*, 89, 379—382.
 - 88) Macham, L. P., Ratledge, C. and Nocton, J. C. (1975): Extracellular iron acquisition by mycobacteria: Role of the exochelins and evidence against the participation of mycobactin. *Infect. Immun.*, 12, 1242—1251.
 - 89) Markesich, D. C., Graham, D. Y. and Yoshimura, H. H. (1988) Progress in culture and subculture of spheroplasts and fastidious acid-fast bacilli isolated from intestinal tissues *J. Clin. Microbiol.*, 26, 1600—1603.
 - 90) 前田 裕 (1987) : ヨーネ病患畜の細菌培養並びに血清学的検査成績. 家畜衛生研修会記録 (病性鑑定細菌部門), 11号, 6.
 - 91) Matthews, P. R. J., McDiarmid, A., Collins, P. and Brown, A. (1977): The dependence of some strains of *Mycobacterium avium* on mycobactin for initial and subsequent growth. *J. Med. Microbiol.*, 11, 53—57.
 - 92) Matthews, P. R. J., Collins P., Bunch, K. J. and McDiarmid, A. (1982): The virulence of *Mycobacterium avium* and related mycobacteria for C57 mice. *J. Comp. Pathol.*, 92, 387—392.
 - 93) Matthews, P. R. J. and McDiarmid. (1979): The production in bovine calves of a disease resembling paratuberculosis with a *Mycobacterium* sp isolated from a wood pigeon (*Columba palumbus* L). *Vet. Rec.*, 104, 286.
 - 94) McClure, H. M., Chiodini, R. J., Anderson, D. C., Swenson, R. B., Thayer, W. R. and Coutu, J. A. (1987): *Mycobacterium paratuberculosis* infection in a colony of Stumptail Macaques (*Maccaca arctoides*). *J. Infect. Dis.*, 155, 1011—1019.
 - 95) McKenzie, R. A. and Ward, W. H. (1981): *Rhodococcus (Corynebacterium) equi*: A possible cause of reactions to the complement fixation test for Johne's disease of cattle. *Aust. Vet. J.*, 57, 200—201.
 - 96) McFadden, J. J., Butcher, P. D., Chiodini, R. and Hermon-Taylor, J. (1987): Crohn's disease-isolated mycobacteria are identical to *Mycobacterium paratuberculosis*, as determined by DNA probes that distinguish between mycobacterial species. *J. Clin. Microbiol.*, 25, 796—801.
 - 97) McQueen, D. S. and Russell. E. G. (1979): Culture of *Mycobacterium paratuberculosis* from bovine fetuses. *Aust. Vet. J.*, 55, 203—204.
 - 98) Merkal, R. S., Kopecky, K. E., Larsen, A. B. and Thurston, J. R. (1964): Improvements in the techniques for primary cultivation of *Mycobacterium paratuberculosis*. *Am. J. Vet. Res.*, 25, 1290

— 1293.

- 99) Merkal, R. S., Kopecky, K. E., Larsen, A. B. and Ness, R. D. (1970): Immunologic mechanisms in bovine paratuberculosis. *Am. J. Vet. Res.*, 31, 475 — 485.
- 100) Merkal, R. S. and Richards, W. D. (1972): Inhibition of fungal growth in the cultural isolation of mycobacteria. *Applied Microbiol.*, 24, 205 — 207.
- 101) Merkal, R. S. and Witzel, A. D. (1973): Passive transfer of Johnin hypersensitivity with reactivity resembling clinical paratuberculosis in calves. *Infect. Immun.*, 7, 196 — 198.
- 102) Merkal, R. S. (1973): Laboratory diagnosis of bovine paratuberculosis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 163, 1100 — 1102.
- 103) Merkal, R. S. and Larsen, A. B. (1973) Clofazimine treatment of cows naturally infected with *Mycobacterium paratuberculosis*. *Am. J. Vet. Res.*, 34, 27 — 28.
- 104) Merkal, R. S., Larsen, A. B. and Booth, G. D. (1975): Analysis of the effects of inapparent bovine paratuberculosis. *Am. J. Vet. Res.*, 36, 837 — 838.
- 105) Merkal, R. S. (1979): Proposal of ATCC19698 as the neotype strain of *Mycobacterium paratuberculosis* Bergey et al. 1923. *Int. J. Syst. Bacteriol.*, 29, 263 — 264.
- 106) Merkal, R. S., McCullough, W. G. and Takayama, K. (1981): Mycobactins, the state of the art. *Bulletine de L. Institute Pasteur.*, 79, 251 — 259.
- 107) Merkal, R. S. and Whipple, D. L. (1982): Effectiveness of disinfectants on *Mycobacterium paratuberculosis*. *Proceedings of the 86th annual meeting of the United States Animal Health Association, Tennessee*, 514 — 518.
- 108) Merkal, R. S., Miller, J. M., Hintz, A. M. and Bryner, J. H. (1982): Intrauterine inoculation of *Mycobacterium paratuberculosis* into guinea pigs and cattle. *Am. J. Vet. Res.*, 43, 676 — 678.
- 109) Merkal, R. S. (1984): Paratuberculosis: Advances in cultural, serologic, and vaccination methods. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 184, 939 — 943.
- 110) Merkal, R. S., Whipple, D. L., Sacks, J. M., and Snyder, G. R. (1987): Prevalence of *Mycobacterium paratuberculosis* in ileocecal lymph nodes of cattle culled in the United States. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 190, 676 — 680.
- 111) Milner, A. R., Lepper, A. W. D., Symonds, W. N. and Gruner, E. (1987): Analysis by ELISA and Western blotting of antibody reactivities in cattle infected with *Mycobacterium paratuberculosis* after absorption of serum with *M. phlei*. *Res. Vet. Sci.*, 42, 140 — 144.
- 112) Milner, A. R., Wilks, C. R. and Borland, R. (1981): *In vitro* responses of lymphocytes from cattle with advanced *Mycobacterium paratuberculosis* infection to homologous and heterologous antigens. *Res. Vet. Sci.*, 31, 93 — 99.
- 113) 宮下 司, 藤田 雅, 山城富男, 須田光男, 海老洋一, 三毛敏雄 (1974): ヨーニン反応陽性を呈した輸入牛における血清学的, 細菌学的検査成績. 家衛試研究報告, 68号, 1 — 6.
- 114) Moyle, A. I. (1975): Culture and cull procedure for control of paratuberculosis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 166, 689 — 690.
- 115) Mokresh A. H., Czuprynski C. J. and Butler D. G. (1989): A rabbit model for study of *Mycobacterium paratuberculosis* infection. *Infect. Immun.*, 57, 3798 — 3807.
- 116) Momotani, E., Furugouri, K., Obara, Y., Miyata, Y., Ishikawa, Y. and Yoshino, T. (1986): Immunohistochemical distribution of ferritin, lactoferrin, and transferrin in granulomas of bovine paratuberculosis. *Infect. Immun.*, 52, 623 — 627.
- 117) Momotani, E., Whipple, D. L., Thiemann, A. B. and Cheville, W. F. (1988): Role of M cells and macrophages in the entrance of *Mycobacterium paratuberculosis* into domes of ileal Payer'

- s patches in calves. *Vet. Pathol.*, 25, 131—137.
- 118) Morris, J. A. and Stevens, A. E. (1977): An improved antigen for the paratuberculosis complement fixation test. *J. Biol. Stand.*, 5, 315—319.
- 119) Nguyen, H. T. and Buergelt, C. D. (1983): Indirect immunoperoxidase test for the diagnosis of paratuberculosis. *Am. J. Vet. Res.*, 44, 2173—2174.
- 120) 岡井 健 (1982): 牛ヨーネ病の臨床, 昭和57年家畜保健衛生総合研修会, 3
- 121) 小川富男, 富沢 康. (1986): 三宅島公共牧野におけるヨーネ病発生事例と事後の防疫対策. 東京道家畜保健衛生業績発表会集録.
- 122) Patterson, D. S. P., Allen, W. M. and Berrett, S. (1965): Malabsorption in Johne's disease in cattle: an in vitro study of L-histidine uptake by isolated intestinal tissue preparations. *J. Med. Microbiol.*, 2, 327—334.
- 123) Patterson, D. S. P., Allen, W. M. and Lloyd, M. K (1967): Clinical Johne's disease as a protein losing enteropathy. *Vet. Rec.*, 80, 717—718.
- 124) Payne, J. M. and Rankin, J.D. (1961): A comparison of the pathogenesis of experimental Johne's disease in calves and cow. *Res Vet Sci.*, 2, 175—179.
- 125) Pyne, J. M. and Rankin, J. D. (1961): The pathogenesis of experimental Johne's disease in calves. *Res. Vet. Sci.*, 2, 167—174.
- 126) Pier, A. C., Thurston, J. R. and Larsen, A. B. (1963): A diagnostic antigen for nocardiosis: comparative tests in cattle with nocardiosis and mycobacteriosis. *Am. J. Vet. Res.*, 29, 397—403.
- 127) Rankin J. D. (1959): IV Experimental Infection. *Vet Rec.*, 71, 1157—1167.
- 128) Rankin, J. D. (1961): The non-specificity of a complement-fixation test used in the diagnosis of Johne's disease in cattle. *Res. Vet. Sci.*, 2, 89—95.
- 129) Rankin, J. D. (1961): The experimental infection of cattle with *Mycobacterium johnei* III. Calves maintained in an infectious environment. *J. Comp. Pathol.*, 71, 10—15.
- 130) Rankin, J. D. (1962): The experimental infection of cattle with *Mycobacterium johnei* IV. Adult cattle maintained in an infectious environment *J. Comp. Pathol.*, 72, 113—117.
- 131) Ratnamohan, T. N., Norris, M. J., Mitchell, G. and Spencer, T. L. (1986): A reappraisal of the complement fixation test using soluble *Mycobacterium avium* antigen for the detection of *M. paratuberculosis* infection in cattle. *Aust. Vet. J.*, 63, 133—134.
- 132) Richards, W. D. (1981): Effects of physical factors on the viability of *Mycobacterium paratuberculosis*. *J. Clin. Microbiol.*, 14, 587—588.
- 133) Ringdal, G. (1965): Studies on Johne's disease in a single herd during a five-year period. *Nord. Ved. Med.*, 17, 73—96.
- 134) Rohde, R. F., Shulaw, W. P., Hueston, W. D., Bech-Nielsen, S, Haibel, G. K. and Hoffsis. G. F. (1990): Isolation of *Mycobacterium paratuberculosis* from washed bovine ova after *in vitro* exposure. *Am. J. Vet. Res.*, 51, 708—708.
- 135) Saxegaard, F. (1985): Isolation of *Mycobacterium paratuberculosis* from intestinal mucosa and mesenteric lymph nodes of goats by use of selective Dubos medium. *J. Clin. Microbiol.*, 22, 312—313.
- 136) Saxegaard, F. and Fodstad, F. H. (1985): Control of paratuberculosis (Johne's disease) in goats by vaccination. *Vet. Rec.*, 116, 439—441.
- 137) Saxegaard, F., Baess, I., and Jantzen, E. (1988): Characterization of clinical isolates of *Mycobacterium paratuberculosis* by DNA-DNA hybridization and cellular fatty acid analysis,

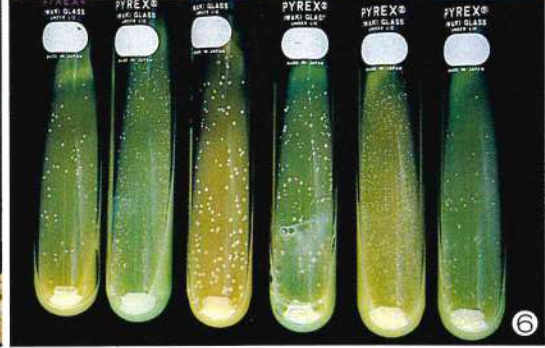
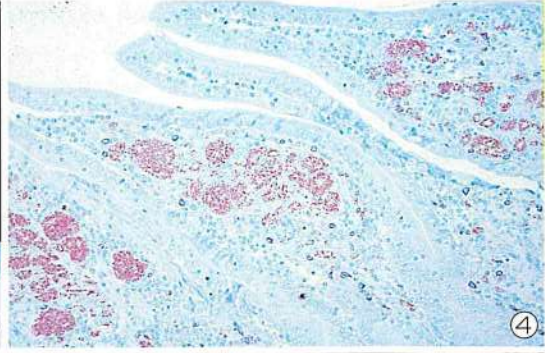
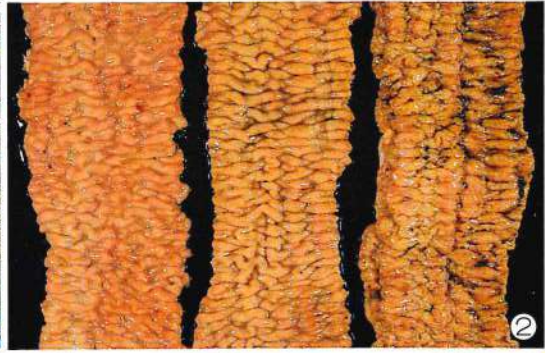
- Acta. Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. Sect. B. Microbiol.*, 96, 497—502.
- 138) Seitz, S. E. Heider L. E., Hueston, W. D., Bech-Nielsen, S., Rings, M. R. and Spangler, L. (1989): Bovine fetal infection with *Mycobacterium paratuberculosis*. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 194, 1423—1426.
- 139) Sherman, D. M. and Gezon, H. M. (1980): Comparison of agar gel immunodiffusion and fecal culture for identification of goats with paratuberculosis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 177, 1208—1211.
- 140) Sherman, D. M., Markham, J. F. and Bates, F. (1984): Agar gel immunodiffusion test for diagnosis of clinical paratuberculosis in cattle, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 185, 179—182.
- 141) Sherman, D. M., Bray, B., Gay, J. M. and Bates F. (1989): Evaluation of the agar gel immunodiffusion test for diagnosis of subclinical paratuberculosis in cattle. *Am. J. Vet. Res.*, 50, 525—530.
- 142) Slocombe, R. F. (1982): Combined streptomycin-isoniazid-rifampin therapy in the treatment of Johne's disease in a goat. *Can. Vet. J.*, 23, 160—163.
- 143) Snow, G. A. (1970): Mycobactins: Iron-chelating growth factors from mycobacteria. *Bacteriol. Rev.*, 34, 99—125.
- 144) Spears, H. N. (1959): III. Vaccination against Johne's disease: the results of a field trial experiment. *Vet. Rec.*, 71, 1154—1156.
- 145) Stamp, J. T. and Watt, J. A. (1954): Johne's disease in sheep. *J. Comp. Pathol.*, 64, 26—40.
- 146) Stuart, P. (1965): Vaccination against Johne's disease in cattle exposed to experimental infection. *Brit. Vet. J.*, 121, 289—318.
- 147) Sugden, E. A., Samacg, B. S., Bundle, D. R. and Duncan J. R. (1987): Lipoarabinomannan and lipid-free arabinomannan antigens of *Mycobacterium paratuberculosis*. *Infect. Immun.*, 55, 762—770.
- 148) Summers, B. A. (1981): Laboratory diagnosis of Johne's disease: A. potential source of error. *Vet. Rec.*, 21, 166—167.
- 149) 高橋 修, 伊藤格郎, 横溝祐一 (1989): ヨーネ菌による経済的損害, 臨床獣医, 7, 59—64.
- 150) 田中義三 (1982): 浦幌町におけるヨーネ病の疫学と臨床について, 昭和57年度家畜保健衛生総合研修会, 2.
- 151) Taylor, T. K., Wilks, C. R. and McQueen, D. S. (1981): Isolation of *Mycobacterium paratuberculosis* from the milk of a cow with Johne's disease. *Vet. Rec.*, 109, 532—533.
- 152) Thomas, G. W. (1983): Paratuberculosis in a large goat herd. *Vet. Rec.*, 12, 464—466.
- 153) Thorel, M. F. and Desmettre. P. (1982): Etude comparative de souches de mycobacteries mycobactine-dependantes isolee de pigeon ramier, avec, *Mycobacterium avium* et *M. paratuberculosis*: Etude des caracteres biologiques et antigeniques. *Ann. Microbiol. (Paris)*, 133B, 291—302.
- 154) Tolmasky, M. E. Salinas, P. C., Actis, L. A. and Crosa, J. H. (1988): Increased production of the siderophore anguibactin mediated by pJMI-like plasmids in *Vibrio anguillarum*. *Infect. Immun.*, 56, 1608—1614.
- 155) Tsai, S. J., Hutchinson, L. J. and Zarkower, A. (1989): Comparison of dot immunobinding assay, enzyme-linked immunosorbent assay and immunodiffusion for serodiagnosis of paratuberculosis. *Can. J. Vet. Res.*, 53, 405—410.
- 156) Tuboly, S. (1965): Studies on the antigenic structure of mycobacteria. I. Comparison of the antigenic structure of pathogenic and saprophytic mycobacteria. *Acta. Microbiol. Acad. Sci.*

- Hung.*, 12, 231—240.
- 157) Van Snick, J. L., Markowetz, B., and Masson. (1977): The ingestion and digestion of human lactoferrin by mouse peritoneal macrophages and the transfer of its iron into ferritin. *J. Exp. Med.*, 146, 817—827.
- 158) Vary, P. H., Anderson, P. P., Green, E., Hermon-Taylor, J. and McFadden, J. J. (1990): Use of highly specific DNA probes and the polymerase chain reaction to detect *Mycobacterium paratuberculosis* in Johne's disease., *J. Clin. Microbiol.*, 28, 933—937.
- 159) West, G., Agbo, M., Willeberg, P., Ruppner, R., Aalund, O. and Behymer, D. (1979): Paratuberculosis in California dairy goats. *California Vet.*, 33, 28—31.
- 160) Whipple, D. L., Le Febvre, R. B., Andrews, R. E. and Thiermann, A. B. (1987): Isolation and analysis of restriction endonuclease digestive patterns of chromosomal DNA from *Mycobacterium paratuberculosis* and other *Mycobacterium* species. *J. Clin. Microbiol.*, 25, 1511—1515.
- 161) Wilesmith, J. W. (1982): Johne's disease: A retrospective study of vaccinated herds in Great Britain. *Brit. Vet. J.*, 138, 321—331.
- 162) Wilks, C. R., Taylor, T. K. and Russell, E. G. (1981): Isolation of mycobacteria inducing cross-reactions in the complement fixation test for Johne's disease. *Res Vet Sci.*, 30, 323—327.
- 163) Williams, E. S., Snyder, S. P. and Martin, K. L. (1983): Pathology of spontaneous and experimental infection of North American wild ruminants with *Mycobacterium paratuberculosis*. *Vet. Pathol.*, 20, 274—291.
- 164) Williams, E. S., DeMartini, J. C. and Snyder, S. P. (1985): Lymphocyte blastogenesis, complement fixation and fecal culture as diagnostic tests for paratuberculosis in North American wild ruminants and domestic sheep. *Am. J. Vet. Res.*, 46, 2317—2321.
- 165) Withers, F. W. (1959): II. Incidence of the disease. *Vet. Rec.*, 71, 1150—1153.
- 166) 山川まり子 (1987) : ジャージー牛に発生したヨーネ病, 家畜病性鑑定細菌部門, 11号, 23—24.
- 167) Yokomizo, Y., Hiramune, T. and Isayama, Y. (1970): Antibodies produced in a cow naturally infected with Johne's disease. *Nat. Inst. Anim. Hlth. Q.*, 10, 137—142.
- 168) Yokomizo, Y., Merkal, R. S. and Lyle, P. A. S. (1983): Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of bovine immunoglobulin G1 antibody to a protoplasmic antigen of *Mycobacterium paratuberculosis*. *Am. J. Vet. Res.*, 44, 2250—2207.
- 169) Yokomizo, Y., Yugi, and Merkal, R. S. (1985): A method for avoiding false-positive reactions in an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the diagnosis of bovine paratuberculosis. *Jpn. J. Vet. Sci.*, 47, 111—119.
- 170) Yokomizo, Y. (1986): Evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using *Mycobacterium phlei*-absorbed serum for the diagnosis of bovine paratuberculosis in a field study. *Jap. Agricult. Res. Q.*, 20, 60—67.
- 171) Yokomizo, Y., Nishimori, K. and Yugi, H. (1988): Evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the diagnosis of bovine paratuberculosis. A proposal of replacing the complement fixation test with the ELISA as the official diagnostic test for paratuberculosis in Japan. Second International Colloquium on paratuberculosis, Sept. 22—23, at Paris.
- 172) 横溝祐一 (1985) : 牛のヨーネ病について, 日本獣医師会誌, 38, 489—495.
- 173) 横溝祐一 (1986) : 牛のヨーネ病, 家畜診療, 281号, 1—11.

- 174) 横溝祐一 (1989): ヨーネ病の診断技術に関する最近の知見, 畜産の研究, 43, 150 — 156.
- 175) 横溝祐一 (1989): ヨーネ病をさぐる — ヨーネ病の発生状況, ヨーネ菌の特徴, 診断法と防疫対策, 臨床獣医, 7, 21 — 31.
- 176) Yoshimura, H. H., Graham, D. Y., Estes, M. K., and Merkal, R. S. (1987): Investigation of association of mycobacteria with inflammatory bowel disease by nucleic acid hybridization. *J. Clin. Microbiol.*, 25, 45 — 51, 1987.
- 177) Yugi, H., Hatakeyama, H. and Nemoto, H. (1966): Studies on complement fixing antigen of Johne's disease. I. A lipopolysaccharide fraction of *Mycobacterium johnei*. *Nat. Inst. Anim. Hlth. Q.*, 6, 152 — 165.
- 178) Zurbrick, B. B. and Czuprynski, C. J. (1987): Ingestion and intracellular growth of *Mycobacterium paratuberculosis* within bovine blood monocytes and monocyte derived macrophages. *Infect. Immun.*, 55, 1588 — 1593.
- 179) Zurbrick, B. G., Follett, D. M. and Czuprynski, C. J. (1987): Cytokine regulation for the intracellular growth of *Mycobacterium paratuberculosis* in bovine monocytes. *Infect. Immun.*, 56, 1692 — 1697.

附 図 説 明

- Photo. 1 ヨーネ病発病牛 (右側)。分娩直後から消瘦, 3ヶ月目に泥状下痢便開始, 内科療法効果なく, 4ヶ月目に糞便中の集塊状抗酸菌検出及び血清反応によりヨーネ病と決定し, 法令殺処分。発病後数ヶ月にして, 20~40%もの体重減少, 泌乳停止を示すことも稀ではない。
- Photo. 2 ヨーネ病牛の回腸の粘膜面。粘膜は重量たる皺壁を形成し, 水腫様所見を呈するが, 出血病巣はない。粘膜上皮の変性剝離は殆どない。
- Photo. 3 ヨーネ病の回腸 (左側) の切断面。健康牛の回腸 (右側) に比べ, 粘膜の厚さは数倍にも肥厚している。広大な肉芽腫とリンパ流滯滞による。
- Photo. 4 ヨーネ病牛の回腸組織の抗酸菌染色。絨毛内粘膜固有層に形成された肉芽腫病巣であり, 類上皮細胞内にヨーネ菌の大増殖像が認められる。緬山羊で形成される乾酪壊死病巣は, 牛ではごく稀である。
- Photo. 5 ヨーネ菌感染牛におけるヨーニン皮内反応。頸側部皮内へのヨーニン診断液注射48時間後の皮膚の腫張像 (原則的には尾根部皺壁に注射する)。細胞性免疫応答の表現であり, 病勢進行とともに陰転する。
- Photo. 6 ヨーネ病牛の糞便からのヨーネ菌の分離培養。マイコバクチン添加ハロルド卵黄培地に材料接種8週目に形成されたヨーネ菌のコロニー。発病牛の糞便には1g中に 10^6 以上のヨーネ菌が含まれるため, 培地全体が黄色化し, コロニーを識別しにくいので, 100倍希釈材料を接種する。



総 説

本邦におけるライム病研究の動向

—— 文献的考察 ——

吉井善作*・東 芳史*・東 孝代*・吉井民子**

〔受付：1990年8月20日〕

REVIEW

A TREND IN THE STUDIES OF LYME DISEASE IN JAPAN

—— BIBLIOGRAPHICAL REVIEWS ——

Zensaku YOSHII*, Yoshifumi HIGASHI** and Takayo HIGASHI*
Medical Institute of Shionomisaki Hospital, Kushimoto - cho, Wakayama - Ken, 649 - 35 Japan

Tamiko YOSHII**
Koza Health Center, Koza - cho, Wakayama - Ken, 649 - 41 Japan

〔Received for publication : August 20, 1990〕

The name of Lyme disease is derived from that of a town in Connecticut, U. S. A., where many people were exposed to the disease in the 1970s.

In 1983 Burgdorfer *et al* established this disease as an infectious disease caused by a kind of spirochetes. Subsequently, Johnson *et al* isolated and named it *Borrelia burgdorferi* in 1984. Since then many doctors have defined the true form of this disease. According to the historical reviews, many different names of the disease, as ECM (*Erythema chronicum migrans*), neuralgia, cardiac failure, rheumatisms, arthropathy and cranial nerve - damages, were identified as representing the different symptoms of the same disease on its long progress.

Since then, Japanese doctors were much influenced by the data. They started to survey the the existence of the disease in our country through their clinical and serological examinations. Their enthusiastic inspections contributed to gathering data from many places in Japan.

The authors collected information and data on this disease, and attempted to arrange them as much as possible. The information could be classified into three major categories ; reviews, papers at the academic meetings, and report - articles. As a result, a similar or the same disease as Lyme disease was found widely all over Japan. Several serological diagnostic methods were also established and a clinical survey was recently done by many doctors. Finally an etiologic agent of the disease was isolated in Hokkaido. Consequently, further advancement is expected in many fields of the studies of this disease in Japan.

* 潮岬病院医学研究所 (和歌山県串本町 〒649 - 35)
** 和歌山県古座保健所 (和歌山県古座町 〒649 - 41)

目 次

はじめに	本邦における研究の経過と特徴
ライム病の実態と特徴	おわりに
ライム病の研究略史	謝辞
本邦論文(総説)の紹介	文献

はじめに

最近、ライム病はマスメディアで大いに宣伝されており、医学界でも多大の関心が寄せられている。しかし、その情報・知識の多くは、海外からの通信・文献によっている。それを裏づける学術的研究報告は膨大な数量にのぼっているようである。すなわち、各研究分野における原著論文、調査報告、総説紹介などは枚挙に遑ない程である。とくに、米国および欧州における研究成果は、質量共に目を見張るばかりである¹⁾。

かくて、ライム病の全貌は次第に明るくなっていくが、とくに感染症としての研究、就中、原因論、疫学、病理学、臨床医学(診断と治療)、感染機序(媒介・伝達)、予防法の分野は大いに進展しているもようである。

しかし他方、本邦における研究の進捗状況を省りみると、甚だ心細い。すなわち、研究は最近ようやく緒についたばかりであって、情報・知識の多くは、欧米に依存、輸入しているからである。最近、本邦において、国立予防衛生研究所、日本大学医学部臨床病理学教室らが中心となって、研究体制が生まれ、情報・データの交換、集積もなされつつある。なお、日本細菌学会、日本感染症学会、その他での研究発表(演題数)も増加しているのは慶ばしいことである。

私共は、本邦におけるライム病の研究現況を知り、今後進むべき方向について、何がしかのヒントを得たい、と考えた。それで、主として本邦での文献を集め、私共の仕事も加味して、可能な限りレビューを試みることにした。

以下述べるところのものは、読者諸君にいささ

かの資料を提供し、ライム病についての認識を深めて頂くためのものである。それは、ライム病なる疾患は、病原体 *Borrelia burgdorferi* のヒト感染症に対して名づけられたものであるが、研究の進展と体系化によって、その全貌が明らかにされて来た。すなわち、本症は山林野生動物、家畜ペット類とヒトとの間に、ダニがベクターとして介在し、*B. burgdorferi* がひきおこす感染サイクル——人畜共通伝染病(Zoonosis)の一種とみなされているからである。そして、最近の研究によれば、従来、病因が不詳であった、関節炎(リウマチ)、心疾患、神経系疾患、脳神経系疾患(精神病)のある種のものが、原因論的に本症と深いかわりがある、と考えられるに至った。それ故、本症は、単なるスピロヘータ感染症にとどまらないことになり、その研究は医学界のみならず獣医学界に登場した新しい研究課題への道とも考えられる。

ライム病の実態と特徴

今日まで、欧米で研究されたライム病にかんする情報・知識を整理し、特徴づけると、下記の如くなる。

1. ライム病は一種のスピロヘータ感染症。
2. 本症病原体は *Borrelia burgdorferi* である。
3. 伝達は病原体保有ベクター、とくにマダニ類の人体刺咬、糞便接触などによる。
4. 感染成立後、一定の潜伏期を経て、下記の経過をとる。臨床的には、通常、I, II, III, IVの病変期に分けられる。各期の間にもそれぞれ一定の潜伏期がある。
 - a) 第I期：ダニ刺咬傷……局所外傷
(数日～数週後、潜伏期に入る)

ライム病の研究略史

ライム病の理解には、その研究経過（歴史）を概観しておく必要がある。それは、本症が時代によって、認識の程度、内容に大きなギャップがみられるからである。

本症は古くからあったにちがいないが、系統的研究が行われたのは、今世紀の初頃からのようである。しかし、それはライム病として統一、概成された疾病ではなく、本症が示す多彩な病変を捉えての観察であったようだ。つまり、本症は病期によって著しく異なった病状、病変を示す。それで、病因が確定されるまでは、それぞれの病状、病変をもって、異種疾病として取扱われていたのである。例えば、ダニ刺咬傷(症)、慢性遊走性紅斑 (ECM)、リウマチ (関節炎)、循環器障害、神経症、ある種の精神病などの如きである。

ところが、1955年に至り、Binder³⁾はヒト間における ECM の伝達実験を行ない、agent は見つからなかったものの、実験は成功し、本症は一種の感染症であるとの強い証左を得ている。

1983年、Burgdorfer ら⁴⁾は、病原体とおぼしきスピロヘータを分離したが、翌1984年、Johnson らにより同定⁵⁾、*Borrelia burgdorferi* と命名された⁶⁾。

かくて本症の病原一元説が確立されたのである。

ここにおいて、ライム病の定義も確定されるに至った。すなわち、「ライム病とは、スピロヘータ *Borrelia burgdorferi* による感染症である」ということである。それで、それまで認識されていた多彩な症状は、感染スピロヘータの直接的、あるいは間接的反応(宿主の代謝的、免疫的障害)である、とみなされるに至った。

ヒトのライム病罹患には、病原体保有者であるダニの刺咬傷(症)が先行する (Fig. 1)。媒介者(ベクター)であるマダニは、当初、*Ixodes dammini* であるとされていたが、後、*I. pacificus*, *I. ricinus* も媒介者であることが判った。更に最近、*Ixodes* 以外の属 *Amblyomma americanum* もベクターであることが解明された。なお、伝達経路は刺咬受傷の他に、ベクターの糞便汚染にもよるらしい。

- b) 第II期：遊走性紅斑…… 皮膚病変
(発熱、頭痛、その他全身症状であり、数週、数か月、数年間の潜伏期間を経て、第III期に入る)
- c) 第III期：慢性遊走性紅斑…… 二次病変
 神経系症状 }
 循環器症状 } …… 全身的臓器病変
 関節炎症状 } (潜伏期数年、不定)
- d) 第IV期：脳神経病症状…… 後遺症
- 5. 診断は下記所見・条件の結果を総合判定。
 a) 問診結果 (汚染地帯立入、ダニ刺咬)。
 b) 視診判断 (皮膚病変——刺咬傷・ECM)。
 c) 経過観察 (症状発現、関節炎、神経痛)。
 d) 検査成績 (細菌学的・血清学的)。
 e) 薬効判定 (薬効診断、例 PCG, TC)。
- 6. 治療は上記抗生剤 (PCG, TC) による。
 対症療法は各個別に行う。
 病変が進行すると治癒困難。
- 7. 予防法
 a) 汚染地帯への接近、立入り禁止。
 b) ダニの駆除 (家畜、ペット類)。
 c) 住民指導 (知識と対策…… 行政的)。
 d) ワクチンの開発と予防接種励行。

以上をまとめると、Fig. 1 の如くである。

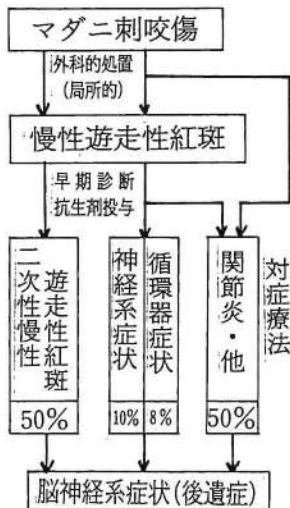


Fig. 1 ライム病経過動態図 (文献15, 22)

さて、一定の潜伏期間を経て、最初に出現するのは、通常、皮膚病変（刺咬部を中心として発生する遊走性紅斑）である。その後、神経系、循環器系、関節、皮膚（第二次病変 ECM）が続いて、あるいは独立的に発生する。更に、脳神経系——精神症状が発現することもある。かかる状態では、ダニ刺咬とこれらの病態との因果関係が判らなかつた。それ故、病因不明の時代にあつては、これらが同一の系統的疾患と考えられなかつたのも当然であろう。したがつて、その当時、それぞれの症状は、原因不明のまま、それぞれ別個の疾患として取扱われていたのも無理はない。

さて、ライム病研究の歴史においても、時代区分がなされてよろしかろう。私共は、第1～6期の時代区分を考えている。すなわち、

- 第1期 ダニ刺咬傷（症）記載の時代…… 1950年頃まで
- 第2期 多彩症状の混乱記載の時代…… 1980年頃まで
- 第3期 病原体発見と同定（細菌学）の時代…… 1983年以降
- 第4期 一つの感染症としての研究の時代…… 1985年以降
- 第5期 公衆衛生学的（疫学）研究の時代…… 1987年以降
- 第6期 予防医学的研究の時代…… 1990年以降

以上の業績の主なものを抜粋し、本邦の分を含め年表にすると、Table 1 の如くである。

これらの中で、重要事項として採り挙げるべきは、伝達（ダニ刺咬と媒介）、病原体の確認（スピロヘータ説の確定）、臨床医学の進歩（診断法と治療法の確立）、疫学的調査（病態体系の一元化と本症の地理的分布調査）、予防法確立のための努力（ワクチン開発と課題事項）などである。

とくに感染症学の基礎としては、病原体の確認が最重要事項としてとりあげられるべきであろう。

すなわち、病原体の確定こそ、臨床と予防の研究、進展につながるものであるからである。

Table 1 ライム病研究の編年史

A/D	報告者	内 容	地域	文 献
1913	Lipschutz	ECM (Erythema chronicum migrans)	欧州	2
1932	今北ら	ECM 臨床例	日本	26
1933	西山ら	ECM 臨床例	日本	27
1941	浅野	ECM 臨床例	日本	30
1955	Binder	ECM の伝達実験成功（感染症説可能）	欧州	3
1975	Steere ら	リウマチ性関節炎報告（ライム町）	米国	4, 13, 5, 16, より引用
1977	〃	ライム関節炎報告	〃	
1977	〃	ライム病の概念と命名成る	〃	
1982	Burgdorfer ら	マダニ (Ixodes dammini) からスピロヘータ検出	〃	4
1983	Benach ら	ライム病患者（血液、リコール）からスピロヘータ検出	〃	1, 5, 13, 16より引用
	〃	マダニ (I. ricinus) からスピロヘータ検出	〃	
	〃	ライム病初期に抗生剤の有効性報告	〃	
	〃	11月、第1回ライム病国際シンポジウム開催	〃	
1984	Johnson ら	病原体を新種スピロヘータと決定、B. burgdorferi と命名	〃	5
1985	〃	痴呆患者からスピロヘータ検出	〃	4, 5, 13, 16より引用
	〃	診断法（臨床症状、血液培養、血清診断）確定	〃	
	〃	限局型（ECMのみ）と全身型（心、関、内神）	〃	
	〃	ライム病の疫学（欧・米・オーストラリア）症例	世界	
1987	佐々	北海道でライム病患者（ECM）症例発見	日本	53
1988	井口	血清診断法（免疫ペルオキシダーゼ法）発表	〃	57
1989	Andriole ら	ライム病および他のSp症のレビュー発行	米国	1
1990	宮本ら	マダニ類からボレリア属スピロヘータ分離	日本	42
	〃	熊野山林熱の疫学的調査	〃	60
	〃	静岡県下でライムボレリア症の疫学的調査	〃	36

本邦論文（総説）の紹介

入手した本邦文献中、総説の部に入るものは20篇あり、すべて欧米の論著総説のコピー的紹介である。それは、それまで本邦において見るべき業績が少なかったからであろう。それらの内容項目を列挙すると Table 2 の如くである。これによっても、研究の国際的動向がうかがえる。

Table 2 本邦におけるライム病関係総説一覧表（1990年現在）

No.	著者	西暦	内容（タイトルと項目）	文献
1	竹田 忠雄	1957	非定型的紅斑について	7
2	幸田 弘	1980	慢性遊走性紅斑	8
3	渡辺 靖	1982	遠心性環状紅斑	9
4	宮坂 信之	1983	ライム病の病原体を検出新種スピロヘータか？ ライム病 (Lyme Disease) 新しいスピロヘータ感染症、はしがき、歴史、病因、疫学、臨床、発生病因論、診断、垂直感染、治療、むすび、文献	10
5	中尾 亨	1985	Lyme 病 I. 疫学、II. 臨床症状、III. 検査所見・病理所見、IV. 診断、V. 治療・おわりに	11
6	矢崎 雄彦	1985	ライム病 Lyme Disease : はじめに、病因、疫学、臨床像、臨床検査成績、治療、おわりに、文献	12
7	高杉 潔	1985	ライム病：項目はNo. 7 に同じ	13
8	高杉 潔	1986	ライム病——最近の問題点：概要、多彩な臨床症状、病因論、診断治療に関する問題点、媒介マダニに関する問題点、わが国での問題点、文献	14
9	川端 真人	1987	ライム病：はじめに、病原体と媒介者、臨床症状、症例、診断、治療、日本での現況、おわりに、参考文献	15
10	川端 真人	1987	ライム病：ライム病の認知、ヨーロッパに似た病気があった、ライム病のベクター、ライム病スピロヘータの発見、ライム病ボレリア、 <i>I. dammini</i> の生活環、ライム病の症状、関節炎のモデルとその意味	16
11	小西久典(訳) (原著は文献 No.17)	1987	新型スピロヘータ感染症・ライム病日本でも初確認	17
12	千田 敏之	1987	ライム病——スピロヘータ感染症の実態と流行。1. ライム病とは、2. ライム病の臨床像、3. ライム病の診断と治療、4. ライム病の血清学診断法、5. ライム病の伝播状態、6. ライム病流行、参考文献	18
13	川端 真人	1988		19

14	川端 真人	1988	ライム病：I. ライム病の症状と診断、II. 早期ライム病の治療、III. 進行型ライム病の治療、文献	20
15	満田 年宏ら	1988	新しいスピロヘータ感染症——Lyme 病 全般	22
16	川端 真人	1988	新型スピロヘータ感染症・ライム病：I. ライム病の研究史、II. ライム病の臨床症状、III. ライム病の診断、IV. ライム病の治療、V. ライム病の伝播動態、VI. 日本でのライム病の現況、文献	21
17	高杉 潔	1989	ライム病 (ライムボレリア症)：項目は No. 7 に同じ	23
18	山口 昇	1989	ライム病とその媒介者——病原体と媒介者発見の歴史：はじめに、1. ライム病とは、2. マダニと病原体発見のいきさつ、文献	24
19	高杉 潔	1990	ライム病の病態と流行状況	25
20	山口 昇	1990	マダニ類と感染症	59

本邦における研究の経過と特徴

Table 3 本邦におけるライム病関連研究(学会発表要項) リスト

No.	A D	発表者	内 容	文献
1	1932	今北ら	エリテマミグランス	26
2	1933	西山ら	ECM	27
3	1937	神原	迷走性紅斑症例	28
4	1939	北	リプシュツ氏 ECM	29
5	1941	浅野	ECM の症例	30
6	1953	高島	ECM の症例	31
7	1988	川上	日本でのライム病	32
8	1989	大谷ら	抗ライムボレリア抗体の測定	33
9	1989	堀内ら	長野県下での抗体検索	34
10	1989	井口ら	ライム病の血清学的診断法	35
11	1990	増沢ら	静岡県下での抗体調査	36
12	1990	小林ら	愛媛県下でのライム病症例	37
13	1990	久保ら	本邦ボレリア症 (I)	38
14	1990	岩崎ら	〃 〃 (II)	39
15	1990	森	ボレリアの顕微鏡凝集試験法	40
16	1990	有光ら	MC 法のライム病の血清学的診断法	41
17	1990	宮本ら	北海道産マダニとアカネズミから分離したボレリアスピロヘータ	42

ECM : *Erythema chronicum migrans*

MC : microcapsule

本邦におけるライム病関連の研究報告は、1932年の今北ら²⁰⁾あたりまで遡って探索することができる。その当時のものは、ECMを学会報告しているが、学術論文としては、1960年にSaitoら⁴³⁾がダニ刺咬症について述べたのが初めてのようである。それらを含め、その後入手できた学会報告、論文をそれぞれに分けて整理総攬すると、Table 3, Table 4の如くである。両者とも、1980年代になって急増しているが、これは欧米における研究の進展に刺激されたからであろう。

研究内容からみると、初期の頃は、慢性遊走性紅斑やダニ刺咬による症例報告ばかりであった。

もちろん、それらの原因探究（臨床的、病理組織学的）はなされていたが、結論は出されなかった。特記すべき所見、成果が得られなかったからである。また、その当時、細菌学的、血清学的原因探索は殆んど行われていない。それは、臨床家達が、本症が感染症であろうとは夢想だにしなかったからであろう。

病因は意外なところに潜んでいたのである。

原因論の中に昆虫刺咬を考慮すべきだ、と唱えたのは、高島の発表³¹⁾に対する奥野の討論であるが、その詳細は記述されていない。

1987年、佐々⁵³⁾、佐々ら⁵⁴⁾、馬場ら⁵⁵⁾、Kawabataら⁵⁶⁾がライム病患者の発生を確認（血清を米国に送り、抗体検査を依頼）した。

1988年に至って、川上ら³²⁾、井口ら⁵⁸⁾は本邦にもライム病があることを、血清学的診断（抗体の存在証明）によって立証した。

今年（1990）の日本感染症学会では、6篇の発表があった³⁷⁻⁴²⁾。それらの中で白眉であったのは、宮本ら⁴¹⁾の報告、すなわち、北海道産シュルツエマダニおよびエゾアカネズミからのスピロヘータの分離である。これらは、斯界の展開進歩に大きく寄与することであろう。

ECMが日本各地で認められつつあるので、ライム病は濃淡の差こそあれ、全国的分布があると思われる。その一例として、和歌山県下熊野地方に古くから知られていた風土病的存在のダニ刺咬症（熊野山林熱）は、抗体検索によって一種のライム病であることが認められたことを挙げよう。

Table 4 本邦におけるライム病関連研究（論文報告）リスト（1990）

No	A D	報告者	内 容	文献
1	1960	Saito <i>et al</i>	ダニ刺咬症	43
2	1966	三田	ECM 症例	44
3	1967	白取ら	ECM 症例	45
4	1978	須藤ら	ECM 症例	46
5	1978	滝野	マダニ寄生例	47
6	1980	岡部	ECM と EAC	48
7	1982	青木ら	マダニ寄生皮膚組織の SEM	49
8	1983	在田ら	マダニ刺咬症例	50
9	1984	岡部ら	秋田県南部地方でのマダニ刺咬症例	51
10	1987	東儀ら	ECM 症例	52
11	1987	佐々	ライム病症例	53
12	1987	佐々ら	ライム病診断症例	54
13	1987	馬場ら	ライム病症例（ECM 症状）	55
14	1987	Kawabata <i>et al</i>	日本のライム病とベクターとしてのマダニ	56
15	1988	井口	ライム病血清診断法（免疫ペルオキシダーゼ法）と疫学的調査	57
16	1989	井口ら	自衛隊におけるマダニ咬傷とライム病	58
17	1990	吉井ら	熊野山林熱の疫学的調査	60

ECM : *Erythema chronicum migrans*
(慢性遊走性紅斑)

EAC : *Erythema annulare centrifugum*
(遠心性環状紅斑)

SEM : Scanning Electron Microscopy
(走査電子顕微鏡法)

以上の文献を総まくりして、総説、学会発表、論文報告の三分野別における内容項目の分布を表示すると、Table 5の如くである。この表をみると、本邦での研究は、ECM、臨床、ダニ刺咬、血清診断、症例、疫学に集中している。これはつまり、本邦での体系的な研究は実施されてから日浅く、たかだか数年余に過ぎず、基礎的分野は欧米諸国の成果に依存せざるを得なかったからであろう。

将来の研究の展望について、私共の願望をこめて、ひと通り述べてみたい。

Table 5 本邦におけるライム病研究の動向

分野	総説 (Table 2) 文献番号	学会発表 (Table 4) 文献番号	論文報告 (Table 5) 文献番号
概説	5, 9, 11, 12, 13, 15, 18, 20		
歴史	5, 11, 16, 18		
病原体	4, 5, 10, 11, 18	17, 42	
媒介ベクター	9, 10, 11, 18		
動態感染論	5, 9, 10, 11, 13, 16, 19		
病理所見	6, 7, 13		
臨床	5, 6, 7, 9, 10, 11		11, 12, 13
診断治療	13, 14, 16		
疫学	5, 6, 7		15, 16, 17, 60
E C M 統発疾病	1, 2, 3, 11	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6
血清診断法		10, 15, 16	15
抗体調査		8, 9, 11	17
ダニ刺咬			1, 5, 7, 8, 9, 14
症例		7, 12, 13, 14	17, 60

1. 公衆衛生的課題：先ず挙げられるのは、ライム病、または類似疾患の本邦における分布調査である。つまり、疫学的地図の、より詳細な描写と仕上げである。今日までは、レポートをみる限り、大ざっぱな定性的調査であったと言うべきであろう。今後は地域的には、都道府県単位から市町村単位へ、更にできればもっと詳細に、定量的にしらべるべきであろう。本症の分布は、濃淡の差はあるにしても、おそらく全国的なものであろう。マダニ類 (Vector) がおり、刺咬症があり、しかも本症の発生が少ない可能性があるのは、不顕性感染、弱毒菌型の要素がからんでいるからと考えられる。

2. 基礎的分野の課題：本邦の研究者は血清学的研究、それもとくに抗体検出の方法、技術の開発に熱心である。それらは、臨床的には診断上、疫学的には感染者の有無のチェック、将来ワクチン接種後の、抗体価の上昇をしらべるためには必要であるが故に、是非共進めてもらいたいものである。それには、簡便性、精度性、経済性などで優れておらねばならないことは申すまでもない。

なお、病原体 *Borrelia burgdorferi* (米国株や欧

洲株) はもちろん、本邦での分離株 (あるいは今後分離される株) の細菌学的研究も重要である。もちろん、両者の比較研究も必要であるが、本邦研究者に対して、基礎的分野の研究はとくに要望したい。

3. ワクチンの開発：ライム病は病原体が *B. burgdorferi* と確定され、感染症であることが判明し、伝達経路も明らかにされた以上、予防的にワクチンの開発が重要であることは論をまたない。内容的には、生菌 (弱毒) ワクチン、死菌ワクチン、成分ワクチン、その他いろいろであろうが、要するに効果最高、副作用が殆ど無く、廉価であること、などの条件が充足されるものがよろしく、産学的共同開発は能率的であろう。

4. Zoonosis 上の問題：本症は人畜共通伝染病である以上、agent (*B. burgdorferi*) と vector (ダニ)、host (ヒトおよび動物) 間の cycle の動態について、徹底した研究が望まれる。今日までは、動物における本感染症の研究は、ヒトのそれに比し弱い。寄生虫学、獣医学領域の方々に期待したい。

5. 国際間の協調：これは学問のみならず、芸術、スポーツ、技術など、あらゆる分野において強調されている現今、本症の研究においても同様である。これは、しばしば風土病として認められるが、その分布は世界中、五大陸や島々にもあるようである。かように国際的であるが故に、研究もそうあるべきだ、と言いたい。

以上の課題について研究が進展すると、次から次へと新課題が出てくることであろう。私共はその時に応じ、対処すべきと考えている。

これらによって、本邦でのライム病情報体系はようやく形をなして来た。換言すれば、病名 (診断) は、ダニ刺咬傷 (症) から、ECM (慢性遊走性紅斑) へ、更にライム病へと、本態に迫る前進がみられることになる。また、全国的分布も知られつつあるのである。しかし、何れの方野においても、主として米国での研究業績に依存追随し、日本という地域の特異性に限定された研究に

終始せざるを得ないのは口惜しいことである。

以上のものを、抜粋、要約すると、本邦におけるライム病研究の特徴、および成果は下記の如くである。

1. 本邦にも、ライム病、または同類のあることが判明した。
 - a) ECM の症例報告
 - b) ライムボレリア抗体保有者の存在確認。
 - c) ダニ、ネズミからスピロヘータ分離成功。
2. 本邦ライム病（同類）は弱毒型のもよう。
3. 本邦では不顕性感染者が多いもよう。
4. 疫学的にみて、本症は全国的分布をしているもよう。
5. 診断法は確立されている。その主流は、*Borrelia burgdorferi* を抗原とする凝集反応である。その他、免疫ペルオキシダーゼを利用する血清学的診断法が考案されている。
6. 治療法としては、ペニシリン系、テトラサイクリン系抗生剤の有効性が認められている。
7. ワクチンの開発とそれによる予防法の創案が望まれている。

おわりに

以上、ライム病の概要と本邦における研究動向を解説した。前項と重複するところもあるが、私共の希望も述べて、しめくりたい。

第1に挙げたいのは、本邦ライム病(又は同類)の病原体の分離、同定である。欧米においては、すでに病原性スピロヘータが分離され、*Borrelia burgdorferi* と命名されており、病因的、細菌学的、免疫学的研究がなされている。本邦でもそれにならうべきである。幸にして、極最近、宮本・中尾⁴²⁾により、スピロヘータ2株が分離された。これを契機として、更に多くの株の分離、比較的研究が望まれる。私共は、乏しい経験ながら、スピロヘータ以外の細菌などとの複合原因もあるのではないかと、との疑問を抱いている。これらの研究によって、本邦のライム病学は一段と進歩するであろう。

第2に挙げたいのは、ライム病の多彩な病変や症状、それも時期を重ねつつ続発する現象事実の関連性の研究である。すなわち、ECM から二次性のECM、神経系症状、循環器症状、関節炎症状(リューマチ)、そして後遺症としての脳神経系症状の問題である。かつては、これらには何らの関連性も考慮されなかったが、今日ではライム病の経過中にみられる続発現象とみなされている。しかしながら、それらの関連性の真相、ならびに発生機作は、欧米においても大いに関心がもたれているものの、十分に解明されていない。本邦におけるライム病(同類)は幸いにして弱毒タイプのものの如くであるが、本邦の医学界も基礎病理解の研究の一つとして、この問題をテーマにとり挙げるべきであろう。従来、原因不明とされていた諸種疾患——病変症状——との関連性解明の緒がみつかるかも知れないからである。

第3には、全国的規模による、本症の疫学的調査がなさるべきであろう。今日までの報告では、ライム病(又は類似疾患)は全国各地に発生しているようであるが、未調査地域も少なくない。速やかに、汚染分布地図がつくられるよう望む。

第4には、臨床面、とくに診断法についての研究である。本邦では、今日まで研究されてきたのは、患者および健常人の血清中の抗体検索である^{32-36,38-41)}。それは重要であり、簡便で精度の高い方法が考案されるべきであろう。皮内反応(アレルギー反応)などの開発と応用は、現地(山林労働者、住民)における疫学的調査にとって極めて有用であろう。

第5には、ワクチンの開発問題がある。本症の予防には、汚染地域に立ち入らぬことが必要であるが、職業によってはそれも出来ない。例えば、山林作業員、狩猟人、山林監視員、山岳スポーツ者などは、山林滞在時間は長く、ダニ刺咬の被害を受ける危険性は甚だ大である。否、受傷は必らずと言ってよい程、頻発する。それ故、有効なワクチンがあり、予防接種しておけば、山林滞在が長びいても安心である。しかし、その開発は未だ行われていない。要望される所以である。

第6のものとしては、ベクター(ダニ類)の研究である。併せて、各種の野生動物、家畜ペット類との関連性の研究が考えられる。ベクターの濃厚汚染地帯があることは明かである。かかる実情からみて、ベクターおよびそれらの諸動物の土地集積性が考えられる。この方面の研究も環境衛生上、極めて重要であって、獣医学界諸君の熱意と努力が要望される。

以上、本著はささやかながら、本邦におけるライム病(類似疾患)の研究促進の一助ともなれば幸いである、と思い、執筆した次第である。本症にかんする細部事項は前述紹介してきた総説、原著を参照して頂きたい。

謝 辞

本稿を採用された、本誌主幹 山縣 宏博士、紹介の労をとられた、伊藤武夫博士(下関市)に深謝致します。なお、文献蒐集にあたり、多数の方々のお厚情を頂きました。本紙面を借りて厚く御礼を申し上げます。

文 献

- 1) Andriole, V. T. : Lyme disease and other spirochetal diseases, in *Rev. Infect. Dis.*, 11, 1433~1525, 1989.
- 2) Lipschutz, B. : Ueber eine seltene Erythemform (Erythema chronicum migrans). *Arch. Dermatol.*, 118, 349~356, 1913.
- 3) Binder, E., et al. : Experimentelle Übertragung des ECM von Mensch, zu Mensch, *Hautarzt*, 6, 494~496.
- 4) Burgdorfer, W., et al. : Lyme disease — a tickborne Spirochetosis ? *Science*, 216, 1317~1319, 1983.
- 5) Johnson, R. C., et al. : Etiologic agent of Lyme disease. *Intnat. J. Syst. Bact.*, 34, 496~497, 1984.
- 6) Johnson, R. C., et al. : Taxonomy of the Lyme disease Spirochetes. *Yale J. Biol. Med.*, 57, 529~537.
- 7) 竹田忠雄：非定型的紅斑について。第四篇 慢性遊走性紅斑。皮膚と泌尿，19，539~540，1957.
- 8) 幸田 弘：慢性遊走性紅斑。現代皮膚科学大系(中山書店)，12，29，1980.
- 9) 渡辺 靖：遠心性環状紅斑。医科学大事典(講談社)，5，194，1982.
- 10) 宮坂信之：ライム病の病原体を検出——新種スピロヘータか？ 医学界新聞，No.1576，5，1983.
- 11) 中尾 亨：ライム病(Lyme Disease)——新しいスピロヘータ感染症——。臨床小児医学，33，337~346，1985.
- 12) 矢崎雄彦：Lyme病。臨床の進歩，5，122~125，1985.
- 13) 高杉 潔：ライム病(Lyme Disease)，Immuno-Advance，14，68~74，1985.
- 14) 高杉 潔：ライム病。リウマチ，26，360~364，1987.
- 15) 川端真人：ライム病。最近の問題点，Med. Way，14，63~65，1987.
- 16) 川端真人：ライム病。感染症，17，121~128，1987.
- 17) 小西久典(訳)：ライム病。サイエンス(日経)，257，74~81，1987。〔原著(Habicht, G. S., et al. : Lyme disease, *Scientific American*, 257, 60~65, 1987.)〕
- 18) 千田敏之：新型スピロヘータ感染症，ライム病，日本でも初確認。Nikkei Medical，1987・6・10，60~62，1987.
- 19) 川端真人：ライム病，スピロヘータ感染症の実態と流行。SRL宝函，12，36~40，1988.
- 20) 川端真人：新型スピロヘータ感染症・ライム病。日本臨床，46，2762~2768，1988.
- 21) 川端真人：ライム病。小児内科，20，555~556，1988.
- 22) 満田年宏，横田俊平，松山秀介：新しいスピロヘータ感染症・Lyme病。小児科，29，1401~1403，1988.
- 23) 高杉 潔：ライム病(ライムボレリア症)。最新医学，44，1867~1875，1989.
- 24) 山口 昇：ライム病と媒介者 病原体と媒

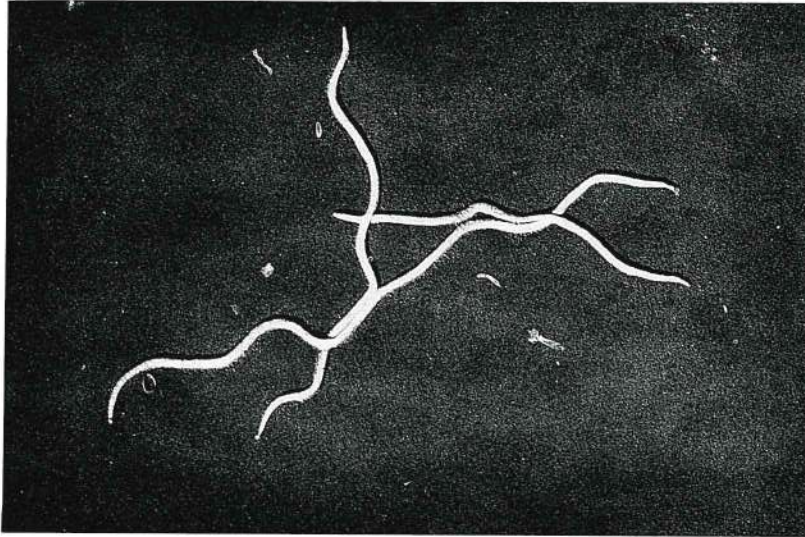
- 介者, 発見の小史. 最新医学, 44, 903～908, 1989.
- 25) 高杉 潔: ライム病の病態と流行状況. 日本医事新報, No3432, 166～167, 1990.
- 26) 今北 力・西山敬三: エリテーマ ミグランス. 日本皮膚科学会誌, 32, 564～565, 1932.
- 27) 西山敬三, 佐藤 徹: Erythema chronicum migrans. 日本皮膚科学会誌, 33, 835～836, 1933.
- 28) 神原太三郎: 迷走性紅斑の1例. 日本皮膚会誌, 42, 643～644, 1937.
- 29) 北 斐夫: リプシュツ氏慢性迷走性紅斑の1例. 45, 340～341, 1939.
- 30) 浅野象一郎: 慢性遊走性紅斑の1例. 日本皮膚会誌, 50, 89～90, 1941.
- 31) 高島義憲: 悪阻に併発した慢性遊走性紅斑と思われる1例. 皮膚と泌尿, 15, 95, 1953.
- 32) 川上高弘: 日本でのライム病. 日大医誌, 47, 671, 1988.
- 33) 大谷 昌, 他4名: ゼラチン粒子凝集反応による抗ライムボレリア抗体の測定. 第26回レプトスピラシンポジウム記録, 6, 1989・3・26.
- 34) 堀内信之, 他5名: 長野県東部地域林業関係者の抗ライムボレリア抗体の検索. 第26回レプトスピラシンポジウム記録, 7, 1989・3・26.
- 35) 井口和幸, 他5名: ライム病の血清診断と現況. 第26回レプトスピラシンポジウム記録, 8, 1989・3・26.
- 36) 増沢俊幸, 他8名: 静岡県内におけるライム・ボレリア症に関する疫学的調査. 日本細菌学雑誌, 45, 400, 1990.
- 37) 小林 譲, 他2名: 1989年に愛媛県で発生したライム・ボレリア症. 感染症学会予稿集, p. 185, 1990.
- 38) 久保信彦, 他9名: 本邦におけるライムボレリア症の研究. I 依頼検体からみた疫学的検討. 感染症学会予稿集, p. 185, 1990.
- 39) 岩崎 洋, 他6名: 本邦におけるライムボレリア症の研究. II ボレリア関連抗体の血清学的特異性の検討. 感染症学会予稿集, p. 186, 1990.
- 40) 森 守: ボレリア顕微鏡凝集試験とその同定などへの応用に関する研究. 感染症学会予稿集, p. 186, 1990.
- 41) 有光佳子・亀山昭一: マイクロカプセル凝集反応による初期 Lyme 病の血清学的診断法. 感染症学会予稿集, p. 187, 1990.
- 42) 宮本健司・中尾 稔: 北海道産シュルツェラパニおよびエゾアカネズミから分離されたボレリア属スピロヘータについて. 感染症学会予稿集, p. 187, 1990.
- 43) Saito, Y, *et al.*: Studies on ixodes ticks part comparative observation on the histological changes of host tissue caused by tick. *Acta Medica et Biologica*, 7, 323, 1960.
- 44) 三田絹江: 慢性遊走性紅斑の1例. 皮膚臨床, 8, 439～443, 1966.
- 45) 白取 昭, 嶋崎 匡: 慢性遊走性紅斑の1例. 皮膚科紀要, 62, 258～261, 1967.
- 46) 須藤 学, 他2名: 慢性遊走性紅斑. 皮膚臨床, 20, 519～522, 1978.
- 47) 滝野長平: マダニ皮膚寄生例. 臨床皮膚, 32, 804～805, 1978.
- 48) 岡部俊一: 慢性遊走性紅斑と遠心性丘疹性紅斑. 皮膚臨床, 22, 135～139, 1980.
- 49) 青木清子, 他3名: マダニ人体寄生の走査電顕観察, とくに皮膚刺入部について. 日本皮膚科学会誌, 92, 23～27, 1982.
- 50) 在田継久, 他3名: マダニ刺咬症の1例. 皮膚科紀要, 78, 183～188, 1983.
- 51) 岡部俊一, 他2名: 秋田県南部, 横手盆地におけるマダニ刺咬症7年間の症例検討. 秋田農村医会誌, 30, 6～10, 1984.
- 52) 東儀君子, 他2名: 慢性遊走性紅斑の2例. 西日本皮膚, 49, 45～49, 1987.
- 53) 佐々保寿: ライム病の1例. 北海道医報, 660, 10～12, 1987.
- 54) 佐々保寿, 他3名: 腹部に巨大紅斑を生じ, ライム病と診断した症例. 感染症学雑誌, 62, 500～502, 1987.
- 55) 馬場俊一, 他4名: 慢性遊走性紅斑を主症状とした Lyme 病. 日本皮膚科学会雑誌, 97, 1122～1135, 1987.
- 56) Kawabata, M., *et al.*: Lyme disease in

Japan and its possible incriminated tick vector, *Ixodes persulcatus*. *J. Infect. Dis.*, 156, 854, 1987.

- 57) 井口和幸：免疫ペルオキシダーゼ法によるライム病血清診断とその応用による疫学調査。日大医誌, 47, 955～961, 1988.
- 58) 井口和幸, 他4名：自衛隊におけるマダニ咬傷とライム病について。防衛衛生, 36, 225～230, 1989.

- 59) 山口 昇：マダニ類と感染症」日本医事新報, No.3454, 128～130, 1990.
- 60) 吉井善作, 他8名：熊野山林熱の疫学的調査。その一。聴取情報, 血清学的検査と臨床例。和歌山医学, 41, 309～318, 1990.

補説： *Borrelia burgdorferi* (欧洲株) の電顕像
(Au - Pd 造影像。 ×5.000 筆者ら撮影)



SPLANCHNOLOGY OF AMERICAN BISON, BUFFALO (*BISON BISON*)

Takashi MAKITA, Eri KANAYA, Atsushi INOUE,
Kazumasa KONDO, Kazutomi NAKAYASHIKI, Nobuaki SUGIURA,
Masafumi NIINA, Reiko KODAKA, Takashi ASAHINA,
Tadatoshi TANIGUCHI, Mutsumi KAWATA, Miho OHUE,
Natsuki KOJIMA, Akitoshi NOZAKI, Masao YAMAMOTO*,
Tatsuyuki SUZUKI*, Satoshi KAGABU and Koichi MANBA

*Veterinary Anatomy and Graduate School of Veterinary Medicine**, Yamaguchi University, 1677-1, Yoshida,
Yamaguchi City, Yamaguchi Prefecture, Japan. 753.

[Received for publication : August 20, 1990]

INTRODUCTION

As a series of studies of ruminant comparative anatomy⁵⁾, this is an anatomical record of three American bison or buffaloes (*Bison bison*). All of these captive born buffaloes were healthy and they were fed with the ordinary diet for cattle.

MATERIALS AND METHODS

Three buffaloes, two males and one female, were obtained from a zoo. The female is still alive but the two males were dissected. Major organs were examined and recorded. The length of intestine and the weight of major organs were also recorded.

RESULTS

As was done with previous anatomical records of water buffaloes⁵⁾, the records of the weight of major organs and the length of intestine were summarized in TABLE I.

Although it was not included in this TABLE, the number of ribs was 14, (*cf.* that of cows is 13)^{1~4),6~9)} and the number of teeth was $J_3^0 C_1^0 P_3^3 M_3^3$. Figs. 1 and 2 show general appearance of male and female buffaloes. The surface of the tongue (Figs 4 and 5) has a dark brown area in which many dark spots representing papillae are localized. The major salivary glands, such as sublingual gland (Fig. 6), mandibular gland (Fig. 7) and parotid gland (Fig. 8), were similar to those of water buffaloes⁵⁾. Of endocrine glands, only thyroid gland (Fig. 9) and adrenal glands (Fig. 10) were recorded. The general appearance of stomach and intestine (Figs. 11, 12, 13 and 14) was also similar to that of water buffaloes⁵⁾. The inner view of the rumen (Figs. 15 and 16), reticulum (Figs. 17 and 18), omasum (Figs. 19 and 20) and abomasum (Figs. 21 and 22) resembled that of cattle^{1~4),7~9)} and water buffaloes. The liver and gall bladder (Figs. 23 and 24) had no conspicuous difference from that of cattle. The spleen (Fig. 25), and pancreas (Fig. 26) of buffaloes had similar configuration to those of cattle. The general view (Fig. 27) and inner view of the heart (Figs. 28- 29, 30) were identical to that of water buffaloes and cattle. The lung (Figs. 31, 32 and 33) had 8 lobes (5 right and 3 left). The most striking feature of cattle is the lobulated surface of kidney (Figs. 34, 35 and 36). The degree of

TABLE I Organ weights and the length of intestine of an young (1.5 year) ox of American bison (*Buffalo*)

Heart	2400 g	Pancreas	13 g
Lung	3900 g	Stomach	11000 g
Liver + gall bladder	6300 g	Testis {	left 60.2 g
Spleen	820 g		right 70.0 g
Kidney {	left 380 g	Seminal vesicles {	left 21.97 g
	right 400 g		right 25.01 g
Urinary bladder	90.76 g	Prostate (L + R)	96.17 g
Adrenal {	left 11.00 g		
	right 8.74 g		
Thyroid gland	20.48 g		
Parotid gland	182.8 g	Small intestine	2710cm
Mandibular gland	92.9 g	Cecum	55cm
Sublingular gland	35.3 g	Colon and Rect.	800cm
Tongue	1110 g	Total	3565cm

separation of lobules was not so conspicuous as that of the kidney of water buffaloes⁵⁾. The surface view of the kidney (Fig. 35) was rather smoother than that of ordinary cattle. Fig. 37. illustrates the inner view and Fig. 43 the outer view of urinary bladder.

The male reproductive organs (Figs. 38 ~ 45,) including testis (Figs. 38, 39, 41 and 42), seminal vesicle (Fig. 45 and Fig. 44), were similar to those of cattle and water buffaloes.

DISCUSSION

Since the number of specimens examined was so small each feature of the organs was just an arbitrary example. The number of ribs could be, for example, 15 instead of 14, though that of cattle is usually 13^{1-4),6-9)}. The type of tooth arrangement of American bison (buffalo) was the same as that of water buffalo,⁵⁾ but different from that of cattle ($J\frac{0}{4} C\frac{0}{0} P\frac{3}{3} M\frac{3}{3}$)^{1-4),6-9)}. The degree of separation of lobular appearance of the surface of kidney was less conspicuous than that of water buffalo⁵⁾ and cattle. A survey of central nervous system which includes brain and female reproductive system will follow this report.

The hybrid between a male buffalo and a female milk cow (Holstein) is called cattalo. The male cattalo is sterile but the female is able to mate with either a buffalo or a cow. We have been observing a pair of Japanese beef ox and American bison (buffalo) cow on our animal farm for two years.

REFERENCES

1. Ashdown, R. R. and Done, S. (1984) : *The Ruminants*. University Press, Baltimore. pp. 226.
2. Barone, R. (1976) : *Anatomie comparee des mammiferes domestiques*. III. *Splanchnologie*. Lab. d'anatomie, ecole nationale veterinaire, Lyon, pp. 879.

3. Getty, R. (1975) : *The Anatomy of the Domestic Animals*. vol. I. Chapter 29 ~ 32. 5th ed. W. B. Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto. pp. 1211.
4. Kato, Y. (1979) : *Atlas of comparative anatomy of domestic animals*. Yokendo, Tokyo. 2nd revised ed. vol. II. (in Japanese) pp. 661.
5. Makita, T., Asahina, T., Ichimaru, H., Ishida, T., Kagabu, S., Kariyazono, H., Kawata, M., Kodaka, R., Mamba, K., Ohomoto, M., Shimouchi, K., Sone, K., Taniguchi, T. and Tominaga, M. and Watanabe, M. (1988) : Body and organ weights and the length of intestine of African (*Syncerina caffer*) and Asiatic water buffalo (*Bubalus buffelus*). *Yamaguchi J. Vet. Med.* 15 : 61 ~ 82.
6. Naito, M. (1978) : *A color atlas of cattle of world*. Yokendo, Tokyo. (in Japanese) pp. 207.
7. Nickel, R., Schummer, A. and Seiferle, E. (1973) : *The Viscera of the Domestic Mammals*. Verlag Paul Perey. Berlin, Hamburg. pp. 401. (Translated by Sack, W. O)
8. Pasquini, C (1982) : *Atlas of bovine anatomy*. Sudz Publishing. California. pp. 335.
9. Pavaux, C. (1982) : *Atlas en couleurs d'anatomie des bovine. Splanchnologie*. Maloine S. A. editeur. Paris.

LEGEND OF FIGURES

- Fig. 1 The general view of one male buffalo.
- Fig. 2 The brother (right) and sister (left) of American bison. The female is still alive on our farm.
- Fig. 3 The pair of eye balls.
- Fig. 4 The characteristic two-tone-color tongue.
- Fig. 5 The dark spots representing papillae are superimposed on the brown area of the tongue. Those spots are not necessarily localized in the dark area but also in the pale area.
- Fig. 6 The sublingual gland of one side.
- Fig. 7 Mandibular gland of one sides.
- Fig. 8 The parotid gland of right (upper) and left (lower) sides.
- Fig. 9 Paired thyroid glands connected with string-like isthmus.
- Fig. 10 The adrenal glands of right (upper) and left (lower) sides.
- Fig. 11 The general view of the stomach of buffalo.
- Fig. 12 The general view of the stomach together with the intestine.
- Fig. 13 The general view of the intestine separated from the stomach.
- Fig. 14 The characteristic feature of the ruminant intestine.
- Fig. 15 The inner view of the rumen.
- Fig. 16 The papillae of the rumen.
- Fig. 17 The characteristic inner surface of the reticulum.
- Fig. 18 A high power view of a part of Fig. 17.
- Fig. 19 The general view of inner surface of omasum.
- Fig. 20 Junctional area between reticulum and omasum.
- Fig. 21 The whole area of abomasum. Upper corner of this picture is omasum.

- Fig. 22 The surface of mucous epithelium of the abomasum.
 Fig. 23 The dorsal view of liver.
 Fig. 24 The ventral view of liver and gall bladder.
 Fig. 25 The dorsel view of spleen.
 Fig. 26 The pencreas.
 Fig. 27 The heart.
 Fig. 28 The inner view of heart.
 Fig. 29 The inner view of left ventricle. An enlargement of a part of Fig. 28.
 Fig. 30 The inner view of right ventricle.
 Fig. 31 The position of lung in the thoracic cavity. A : aorta, L : lung, H : heart.
 Fig. 32 Dorsal view of the lung.
 Fig. 33 Ventral view of the lung.
 Fig. 34 Sagital section of kidney.
 Fig. 35 Surface view of the kidney. Clefts are not remarkable in situ. The lobulation of the kidney is less prominent than that in ordinary cattle.
 Fig. 36 The cross section of the kidney. Irregular shape of renal pyramid (pyramides) and smooth surface contour are different from those of the kidney of ordinary cattle and water buffalo.
 Fig. 37 The inner view of urinary bladder.
 Fig. 38 A general view of male genitel organs.
 T : testis, S : seminal vesicle, P : prostate, U : urinary bladder.
 Fig. 39 Testis (T), epididymis (E) and vas deferens (V).
 Fig. 40 Glans penis.
 Fig. 41 Testis.
 Fig. 42 Epididymis.
 Fig. 43 Outer surface of urinary bladder.
 Fig. 44 Prostatae.
 Fig. 45 Seminel vesicles.

アメリカンバイソン（バッファロー）の内臓学，臓器重量および腸管の長さ

牧田登之・金谷恵理・井上敦嗣・近藤千雅・中屋敷一富・杉浦伸明
 新名雅文・小高礼子・朝比奈 暁・谷口只敏・川田 睦・大上美穂*
 小島夏樹*・野崎昭利*・山本政生*・鈴木達行*・利剖 聰・萬場光一
 (山口大学農学部獣医学科家畜解剖学教室・大学院連合獣医学研究科*)

[受付 : 1990年 8月20日]

反芻動物の比較解剖学の一環として，先の水牛の解剖に続き，動物園から入手したアメリカンバイソンすなわちバッファロー 3頭の解剖を行った。2.5才令の雄と，2才令の雌と1.5才令の雄で後者2頭は兄妹である。

牛と比較して肋骨の数が14本で1本多かった。また歯式が $\frac{0}{3} \frac{0}{1} \frac{3}{3} \frac{3}{3}$ で牛の $\frac{0}{4} \frac{0}{0} \frac{3}{3} \frac{3}{3}$ と異なった。この

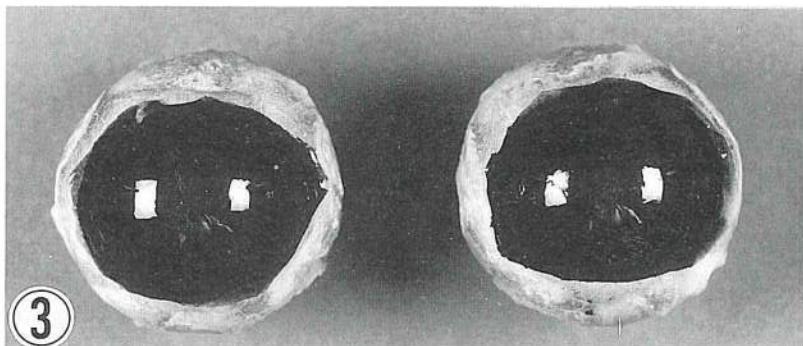
歯式は水牛と同じであった。

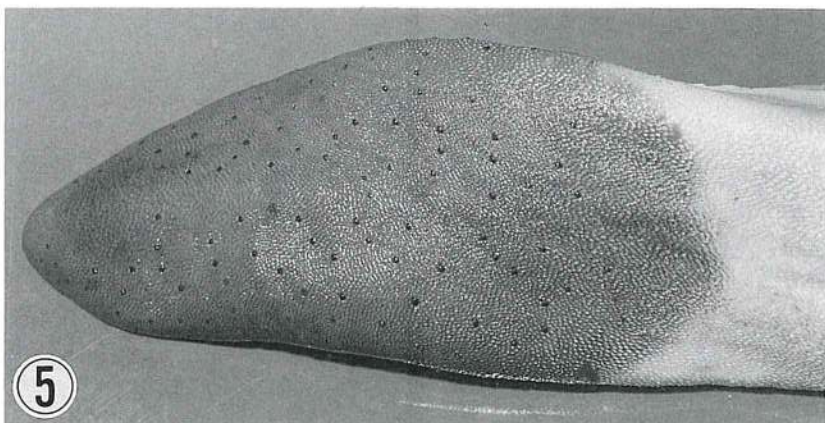
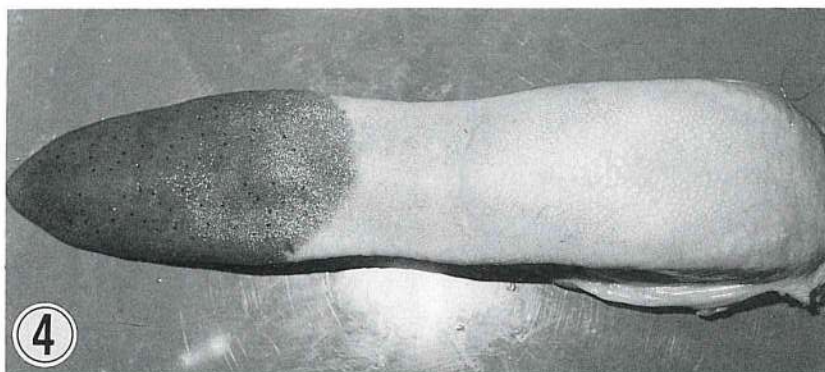
バッファローの舌は舌尖に近い前部1/3ほどが茶褐色で、舌根に近い後部2/3ほどは着色がなく明るい色を呈しているのと対象的であった。褐色部には、更に濃い点状の乳頭が分布している。尤も明るい領域にも、着色がなく目立たないが乳頭は点在している。

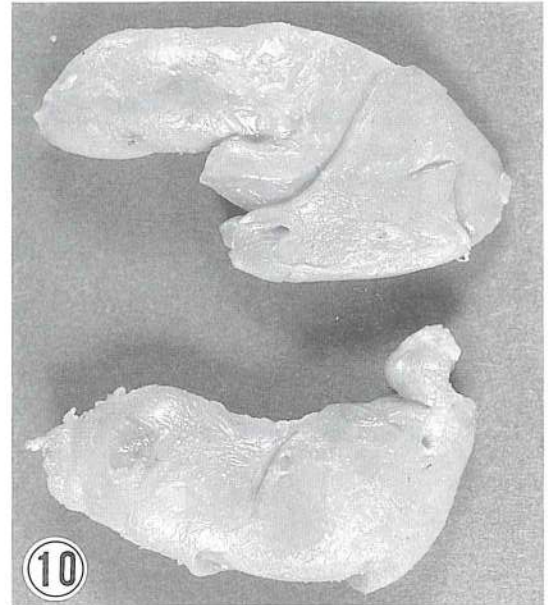
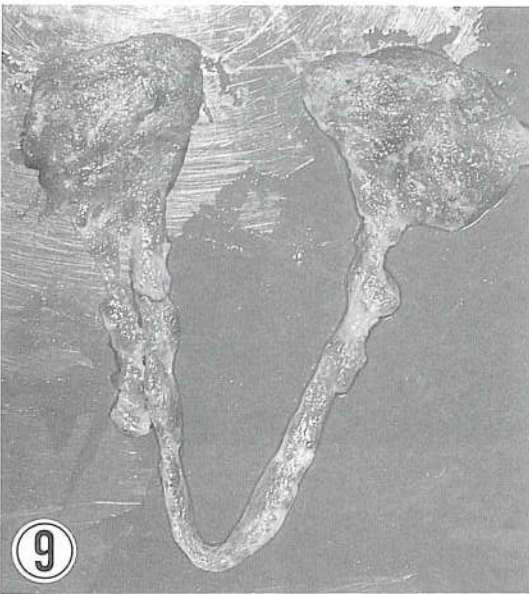
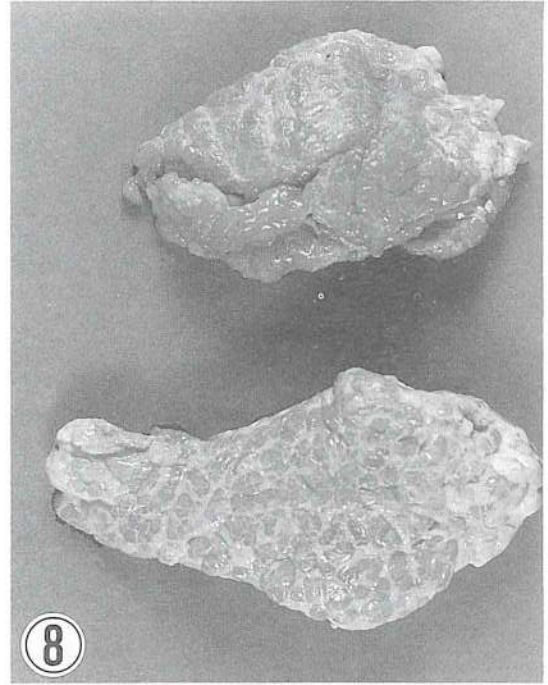
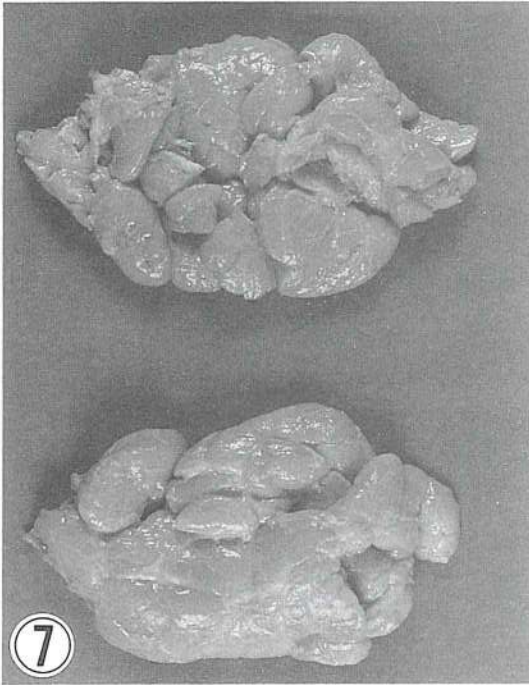
牛の特徴の一つである腎臓の表面の分葉腎様の区分は、バッファローでも明瞭であった。しかしその程度はアフリカ水牛ほど進んでおらず、普通の和牛、乳牛に較べても分葉化の度が低かった。この点についていえば、アフリカ水牛>和牛≧バッファロー≧アジア水牛といった順位になる。

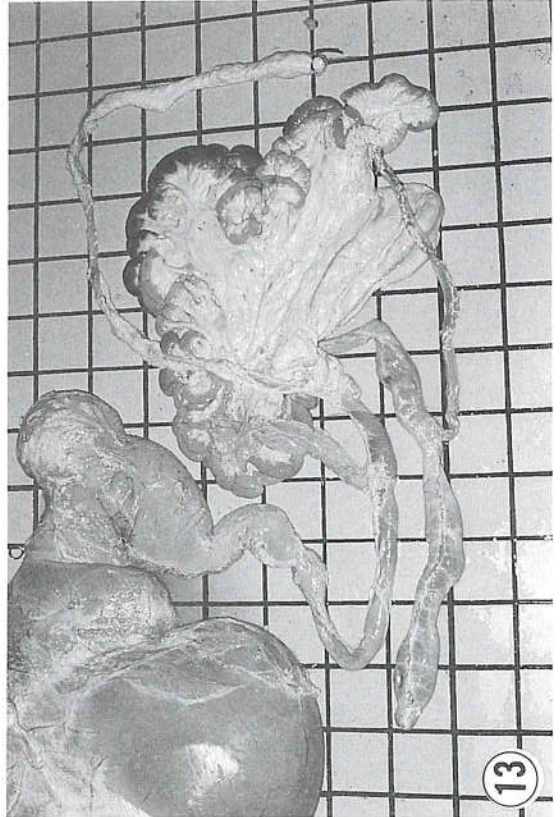
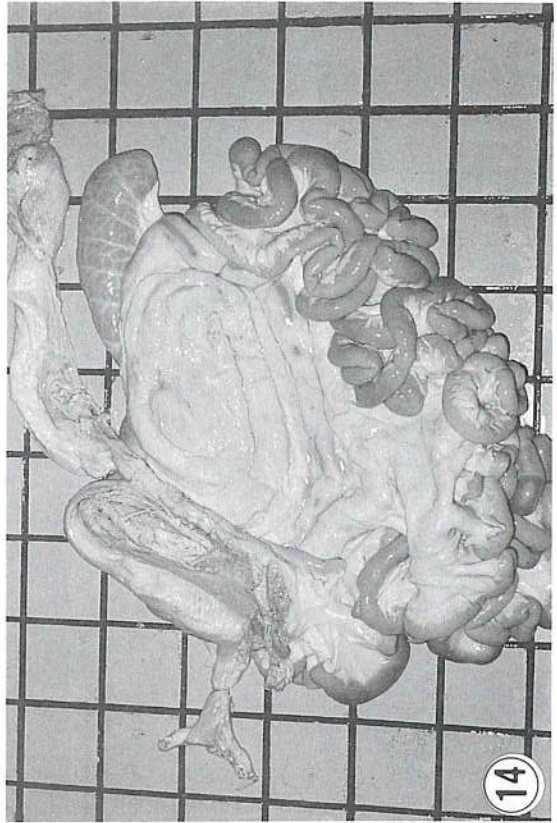
バッファローの雄とホルスタインの雌からCattaloが産まれることがよく知られているが、黒毛和種とバッファローの雌との組合わせでCattaloのような仔牛が産まれるか、目下山口市内の富士牧場で観察中である。

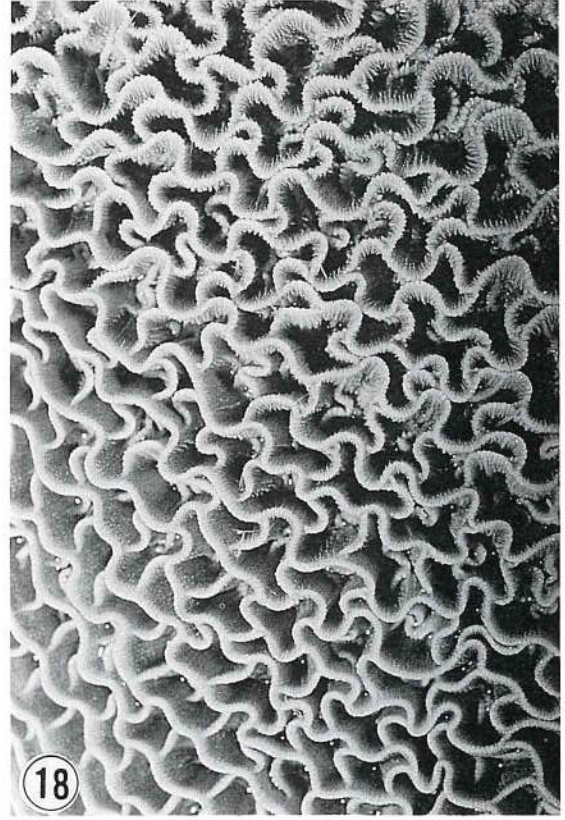
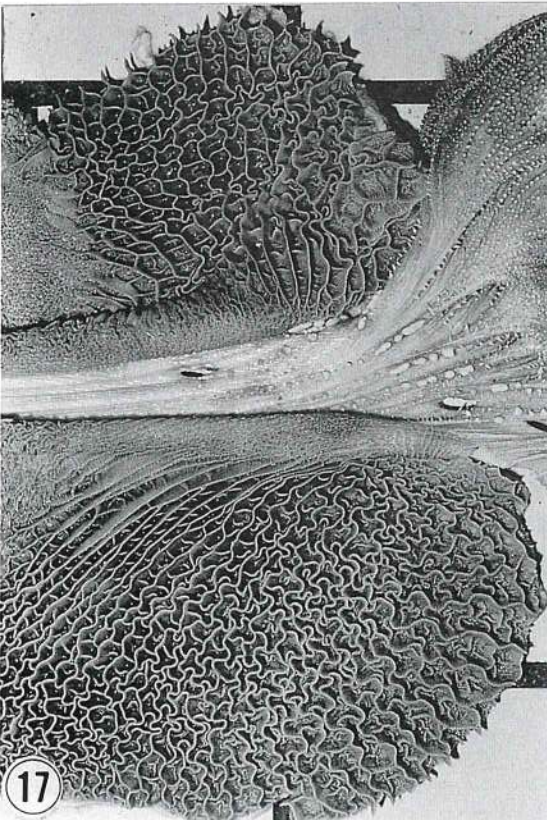
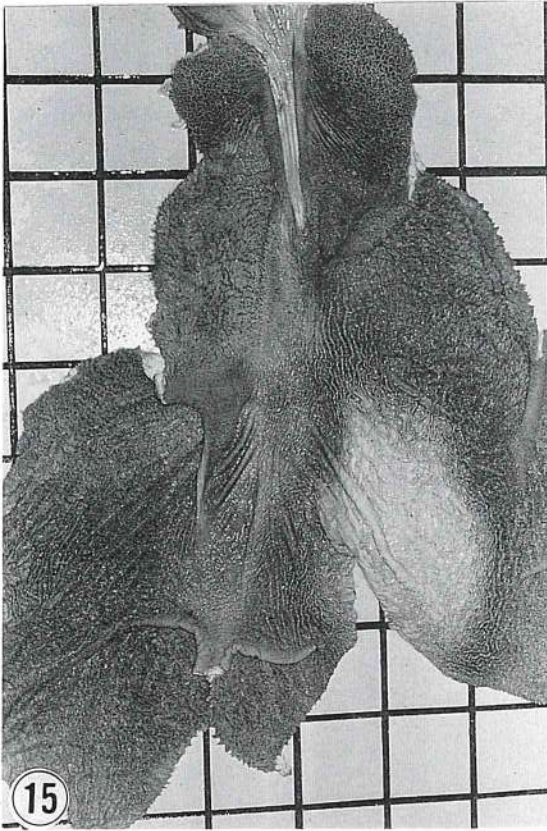
(謝辞) バッファローの飼育、解体に終始協力を得た富士牧場(藤丸正男氏)に謝意を表します。

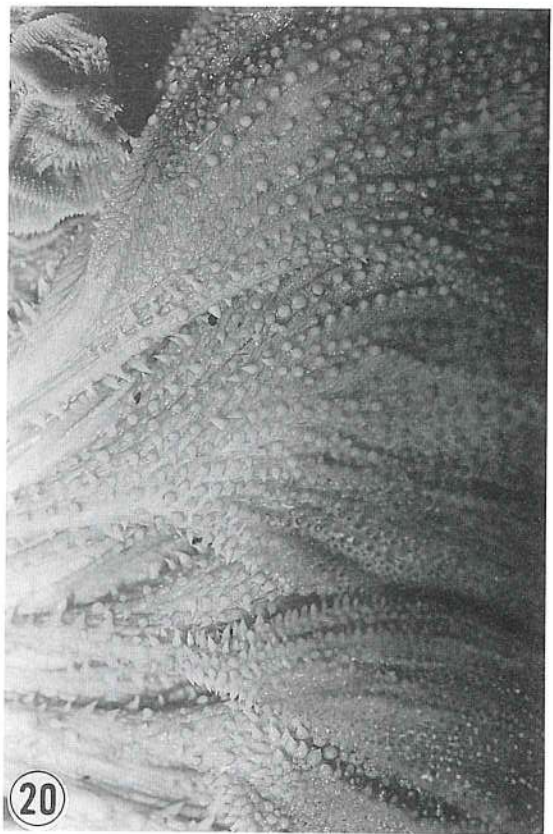


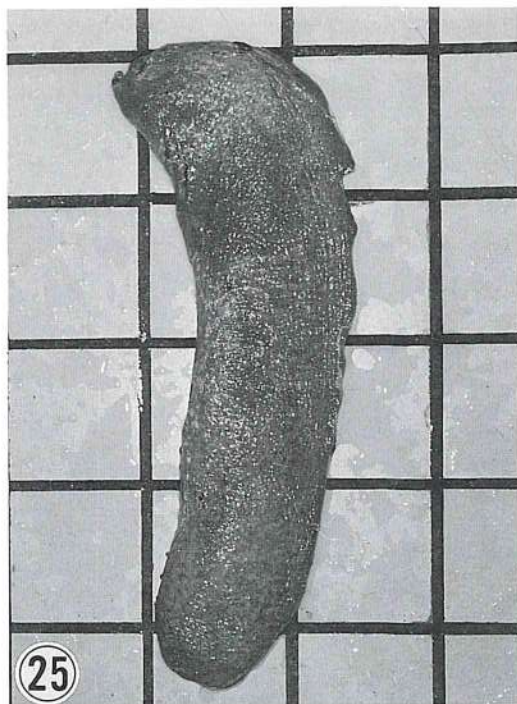
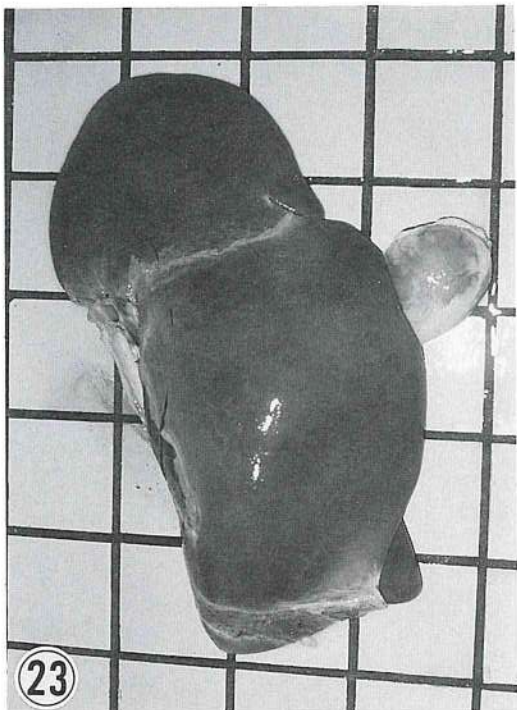


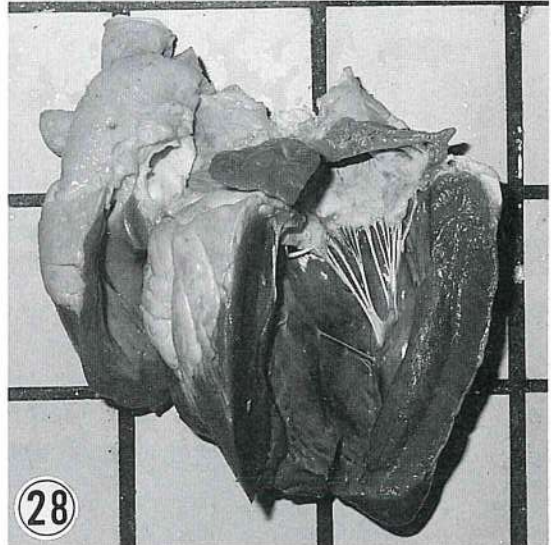
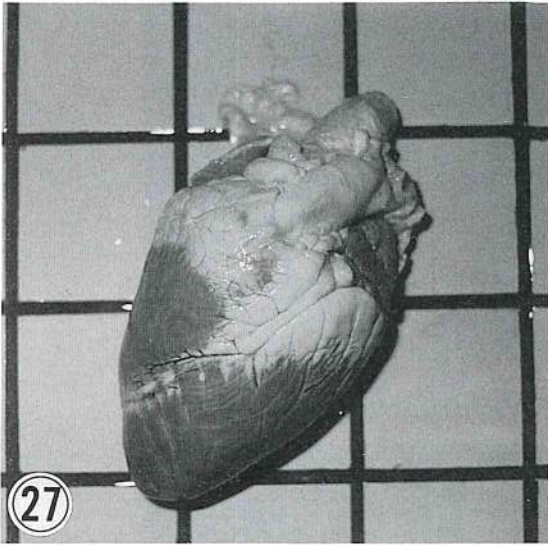


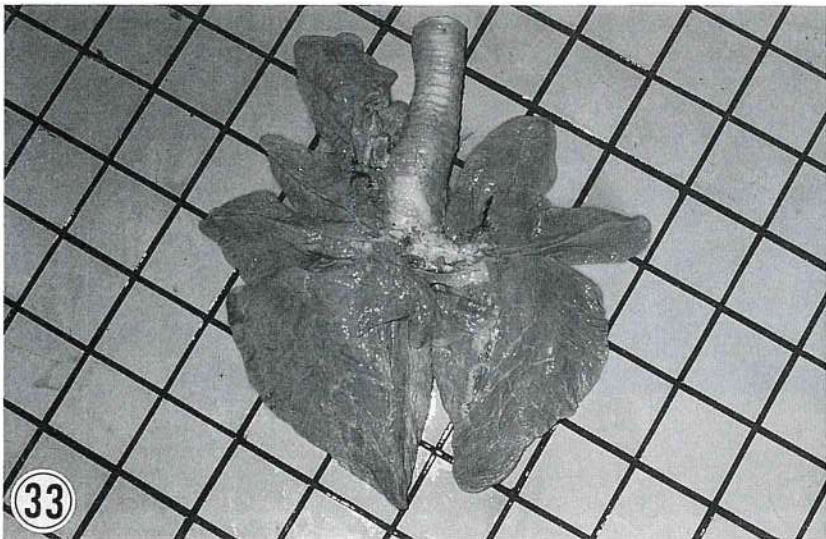
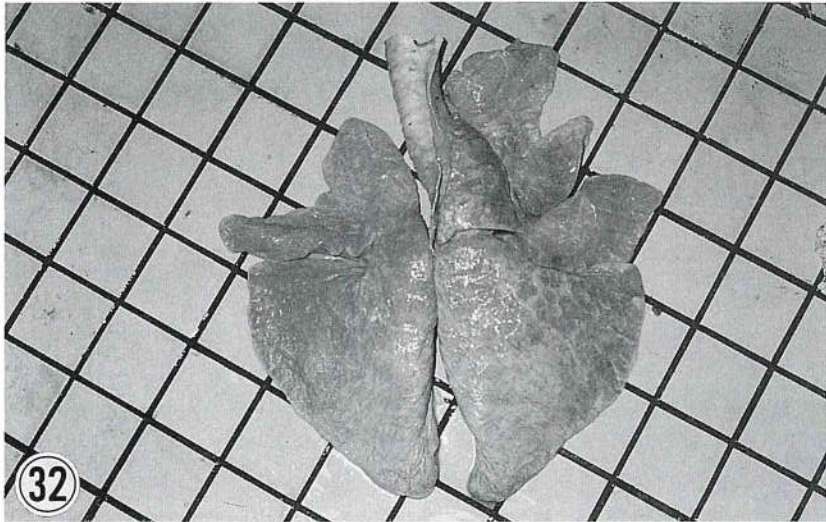
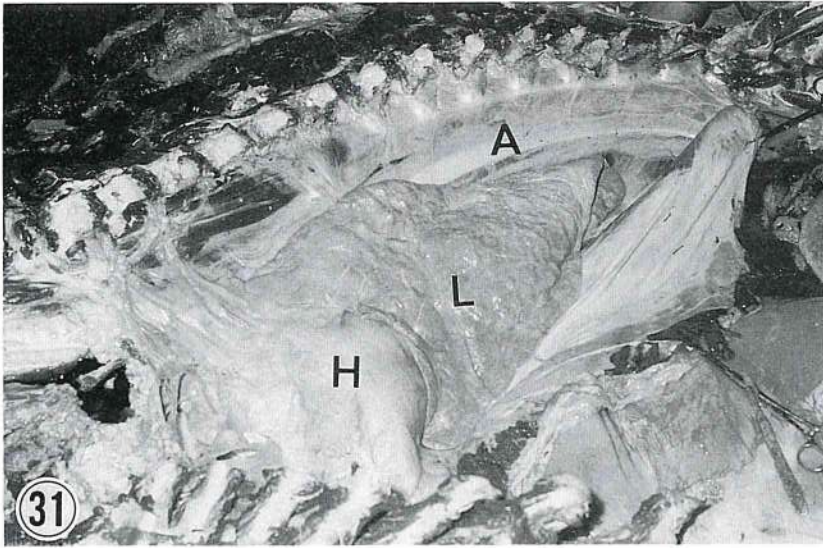


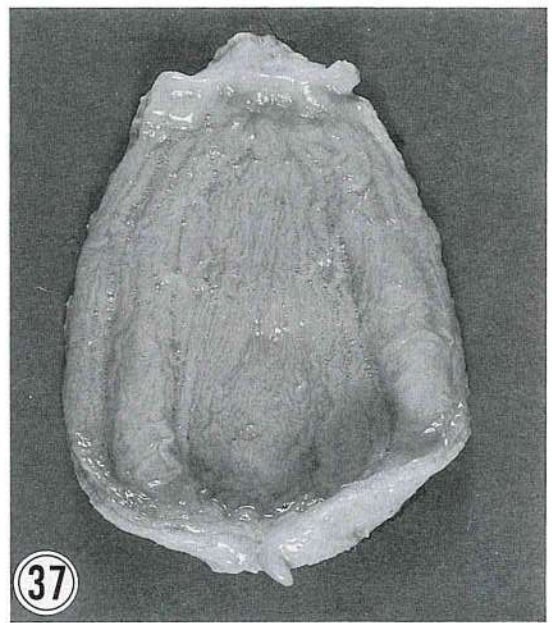
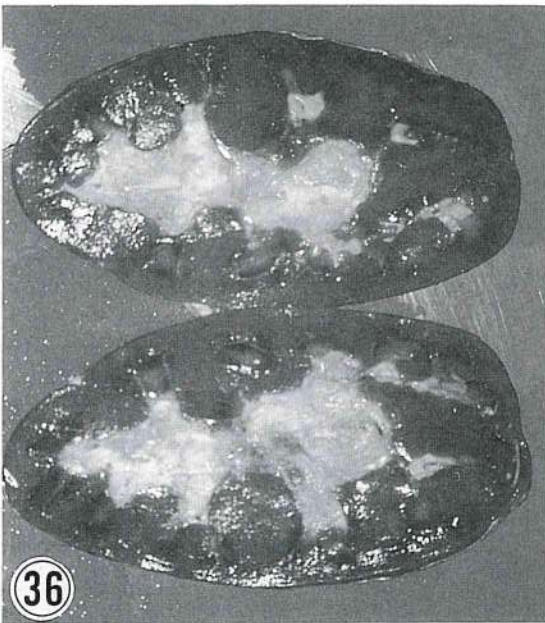
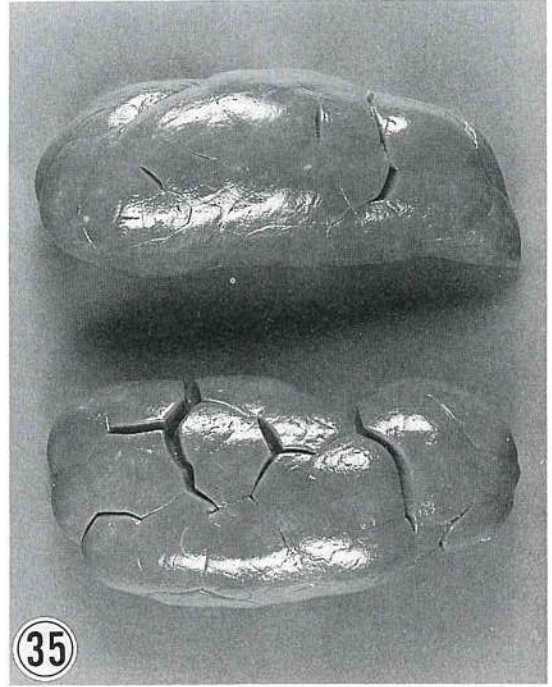
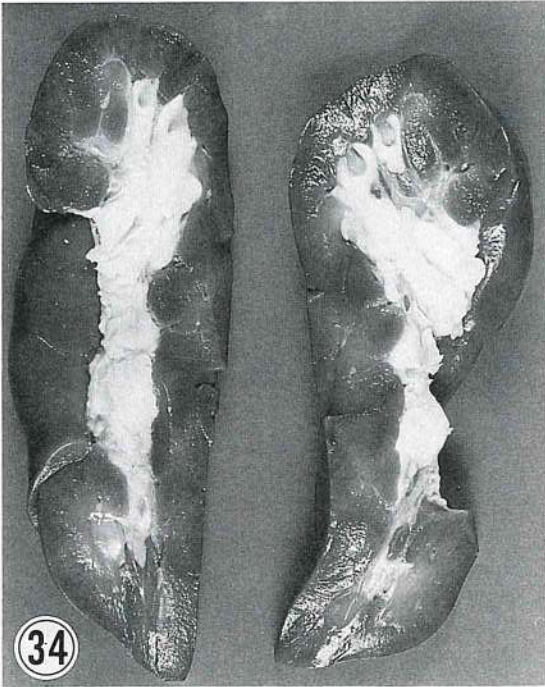


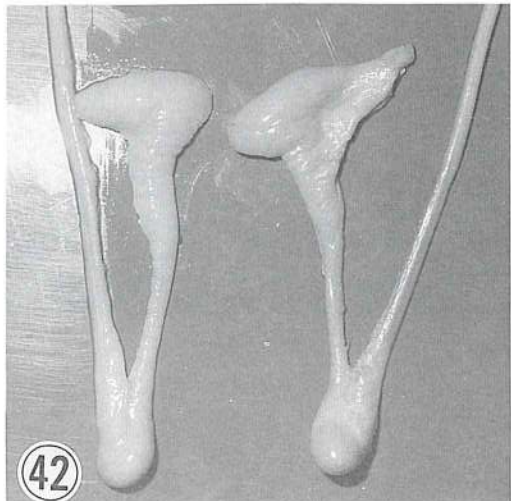
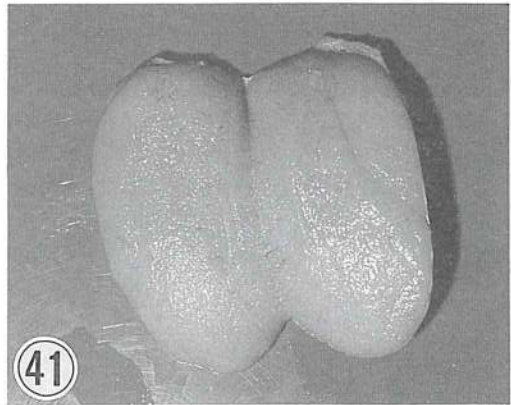
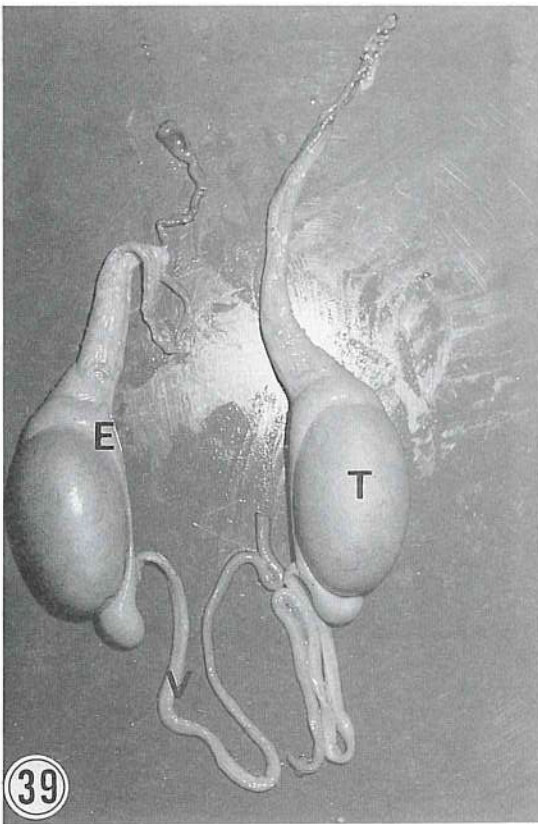
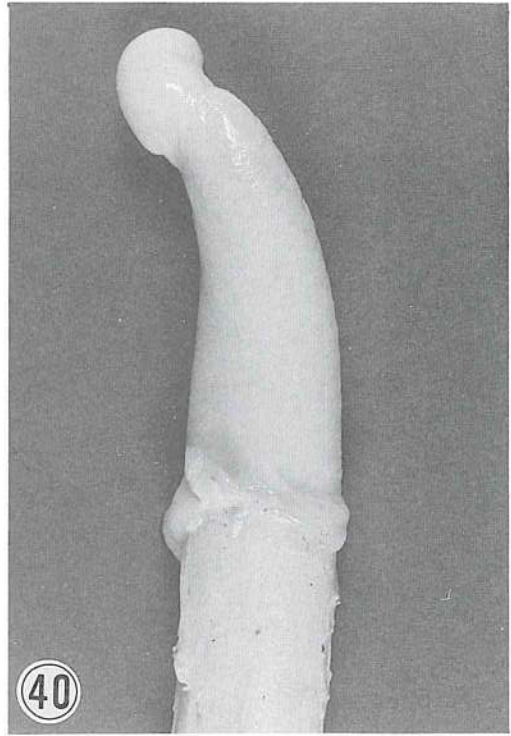
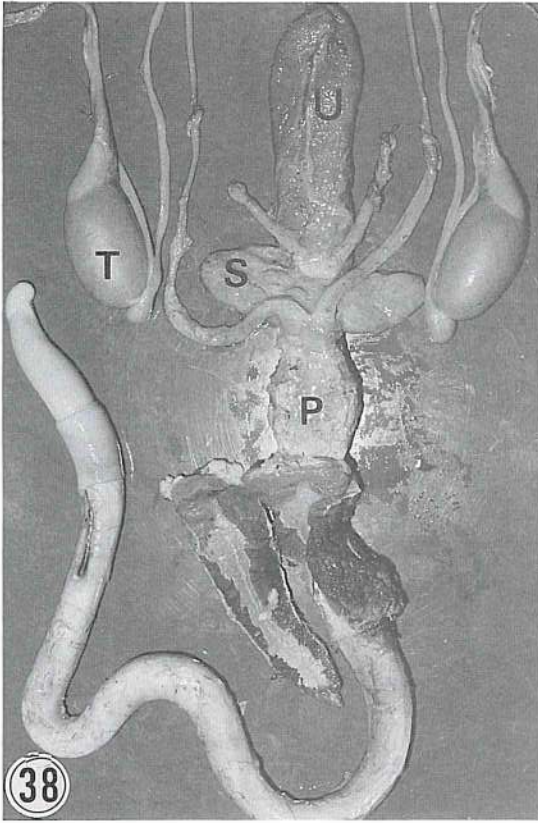


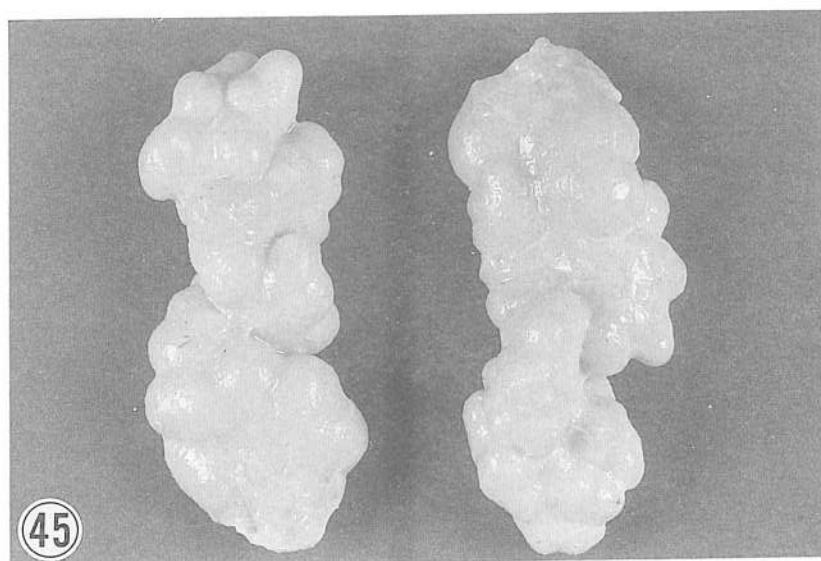
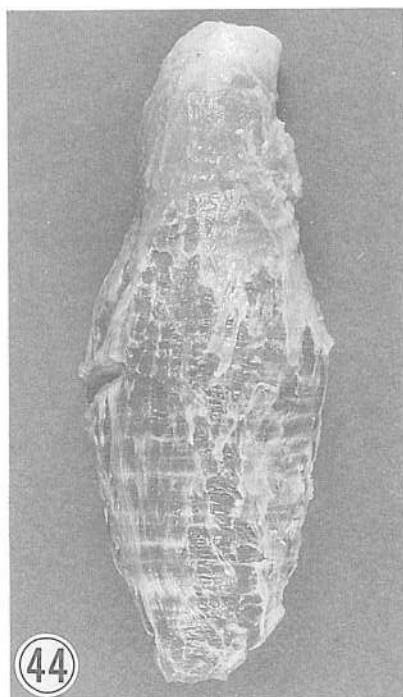
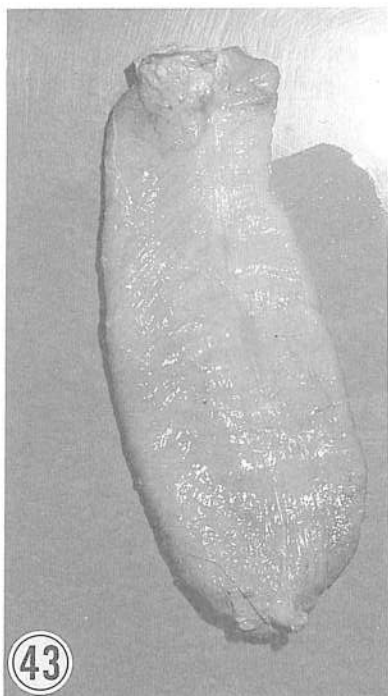












エイズ治療法への一提案

理学療法の導入；とくに温熱・UV・濾過処置について

吉井善作*・東 芳史*・東 孝代*・吉井民子**
渡邊和彦***・前田日出三***

[受付：1990年8月20日]

A PROPOSAL OF AN IDEA INTO THE THERAPY OF AIDS

Introduction of the Physical Treatments, especially on the Thermo -,
Ultraviolet ray -, and Filtration - techniques
with the Extracorporeal Circulation System

Zensaku YOSHII, Yoshifumi HIGASHI and Takayo HIGASHI,

Shionomisaki Hospital, Kushimoto - cho, Wakayama - ken, 649-35 Japan

Tamiko YOSHII

Koza Health Center, Koza - cho, Wakayama - ken, 649-41 Japan

Kazuhiko WATANABE and Hidezo MAEDA

Maeda Hospital, Shimonoseki - shi, Yamaguchi - ken, 751 Japan

[Received for publication : August 20, 1990]

Patients of AIDS (acquired immunodeficiency syndrome), including carriers of HIV (human immunodeficiency virus), are increasing day by day in the world. In spite of its pestiferousness, neither has a vaccine been developed nor a therapy method been established. Nowadays, several kinds of chemotherapy and immunotherapy are being studied. However, they are not always welcomed because of their strong and harmful aftereffects and of their lower efficacy. Therefore, the physical treatments, such as thermotherapy, ultraviolet ray - irradiation and filtration, are considered to be useful for the inactivation and elimination of HIV, and proposed to be checked for their application on the physical therapy of AIDS. The isolation device for blood fraction would be useful for these purposes. Although the thermotherapy would be fit for the whole body treatment, the others would not. Artificial extracorporeal circulation system with the devices are necessary for clinics. Moreover, it will be more useful if these methods will not only inactivate the HIV, but also delay the progress of AIDS by decreasing the quantity of virus

* 潮岬病院医学研究所 (和歌山県串本町 〒649-35)
** 和歌山県古座保健所 (和歌山県古座町 〒649-41)
*** 前田内科病院 (山口県下関市一の宮町 〒751)

particles. The execution of these treatments could be a "time buying" measure until some new methods in chemo- and immuno-therapy are developed.

目 次

はじめに

エイズの疾病的概念

HIV 感染症の臨床上の問題点

病態からの治療対策方針の決定

検討項目各論

- 1) 現今, 化学・免疫療法が不十分ならば理学療法はどうであろうか?
- 2) 理学療法の具体的目標は何か?
- 3) 諸種理学療法のうち, 何が適当か?
- 4) 温熱と UV および濾過の使用条件は?

はじめに

近年, 人類の歴史を賑わす一大悪疫が出現し, 国際社会にパニックさえも起こしかねない程である¹⁻⁶⁾。その名はエイズ (AIDS), 正確には後天性免疫不全症候群 (Acquired Immunodeficiency Syndrome = AIDS) である。病原体は RNA ウイルスの一種であって, レトロウイルス科に分類されており, 研究の史的展開から HIV (human immunodeficiency virus = ヒト免疫不全症ウイルス) と呼ばれている。極めて多様性に富んでおり, HTLV (成人 T 細胞白血病ウイルス) との関係も密接, 且つ, 複雑である。HIV は一般にエイズウイルスと呼ばれる場合も多い。

ところで, 医学史を繙くととき, 私共は15世紀末から16世紀前半にかけて, 欧州を席捲した梅毒の大流行を知ることができる。当時, 梅毒はペスト以上に猛威をふるい, その蔓延と悪性ぶりは欧州人をふるえ上がらせた。この悪疾は16世紀後半に至って, 次第に毒力を落としたが, そのひろがり, 大航海時代の到来と共に世界中に及んだ。人類はついに梅毒にとりつかれ, 切っても切れぬ腐縁関係に入ったのである。そしてこれは, 現今にもひきつがれている。

ルネッサンスの目覚めを得た欧州人は決して手を拱いて黙過していたのではなかった。彼らは

5) 血液の体外循環方式の採用は?

6) 処理方法におけるアイデアの追補。

7) 処置対象者の範囲。

8) 他療法(化学・免疫療法その他)との併用は?

9) 温熱・UV・濾過療法の不足点と考え方。

10) ネコ・エイズの研究成果は利用できないか?

おわりに

補記 (1) (2) (3) (4) (5) (6)

文献

経験を積み, 研究を重ね, 19世紀末からは対策上, 多くの研究データを残した。すなわち, 診断法, 治療法, 予防法について, 一応, 実用の域に達するものを開発した。それらは現在も施行されている。かくて, 20世紀は人類の勝利に帰したかの如くみえたが, 梅毒病原体 *Treponema pallidum* の方も決してひるむことはなかった。21世紀を迎えんとしている現在においてすら, 梅毒は地下に潜ったものの如く, 絶滅に至っていない。それどころか, あたかも休火山の如く, 時折, あちこちにおいて小流行をきたしているのである。かくの如く梅毒は人類の宿敵としての価値を減じていないし, STD (性行為感染症) の代表者たる地位を失っていない。それは, *T. pallidum* が人体のみに寄生し (人体親和性), 他所では生存し得ないという特徴があり, 伝染ルートが主として性交渉によることによって命脈を保っているからである。つまり, 人類が有する生存本能たる性欲行為に *T. pallidum* は便乗しているのである。それ故, ヒトと *T. pallidum* の斗争は, ヒト自身の欲望と理性との葛藤・斗争でもであるとみなしてよい。

かかる事情をみると, 梅毒とエイズは, 時代的, 病的にちがいがあるにせよ, 史的, 疫学的パターンが何とよく似ていることか。

招かざる客——エイズの到来によって, 人類は更に厄介なお荷物を担がされたのである。上述

した事情から、私共はこの悪疫との因縁は絶対に断ち切らねばならない、という宿命にある。

医師や研究者たちは懸命の努力を傾注しているが、治療法と予防については全くみるべきものがない現在である。その間にも、キャリア、患者数は激増の一途をたどっている。このままでは人類の生存がおびやかされぬとも限らない。

私共は、歴史における梅毒侵害の苦澁を再び味わうことのないよう、国家社会は国際協調も相まって、全力を投入すべきであろう。

著者達は、エイズの療法において、未だ手がつけられていない理学療法の面において、一つの案に気づき、論議の結果、有用性があると認められたので、ここに披露し、多方面に関心をもたれるよう期待するものである。

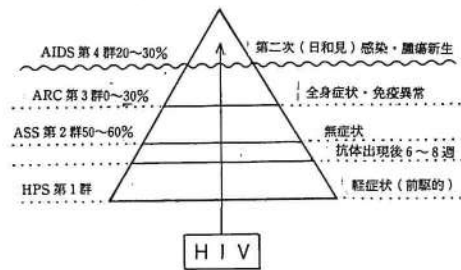
エイズの疾病的概念

本症は、HIV 保有者（キャリアー）と健常者間における性的交渉（同性および異性間）、キャリアーで麻薬中毒者から非キャリアーへの不潔注射（いわゆる回し打ち）、キャリアーから血友病患者への輸血、キャリアーである母とその子の場合、感染がよく成立し、発症に至る。

感染から発病までに至る状態群を前駆症状群（harbinger phenomena syndrome stage = HPS）、それに続く無症状状態を無症状群（asymptomatic stage = ASS）、発症開始状態をエイズ関連症候群（Aids related complex = ARC）、典型的発症に立入った状態をエイズ群（AIDS）とに大別されている。これらは、HIV 感染後、ある率をもって順次進行、展開していくものとされている。

経過は1.5～5.0年と言われ、予後は甚だ悪い。これは、HIV 感染によって免疫系が破壊されること、あるいは免疫機能の低下によって、二次感染（日和見感染）や悪性腫瘍の発生などを来すからである。これらの経過方式を氷山の形態パターンで説明する者もいる（Fig. 1）。

Fig. 1 エイズ群の氷山形態の説明図
(村瀬ら⁵⁾の補説)



- AIDS : acquired immunodeficiency syndrome
- ARC : AIDS related complex
- ASS : asymptomatic stage
- HPS : harbinger phenomena syndrome

一方、最近、米国の CDC から提案されている分類²⁾がある。これは、HIV 感染からエイズ発症に至る全期間を4群に分けて説明するもので、Table 1 の如くである。

Table 1 エイズの時期的分類(CDCによる²⁾)

第1群	急性感染
第2群	無症候感染
第3群	持続性全身性リンパ節腫脹 Persistent generalized lymphadenopathy (PGL)
第4群	その他(AIDS および周辺症状)
亜群A	一般症状
亜群B	神経症状
亜群C	二次感染症
	C-1 (カリニ肺炎, 他11疾患)
	C-2 (口腔カンディダ症, 他5疾患)
亜群D	二次的悪性腫瘍
亜群E	その他の病態

両者は全く異なる概念による分類ではなくて、互に関連し合っている。それは、Fig. 1 と Table 1 を対比すれば、容易に理解できよう。すなわち、Table 1 の分類の第1, 2, 3, 4群は、それぞれ、Fig. 1 の HPS, ASS, ARC, AIDS に相当する。

なお、本症を Host - Parasite Relationship (宿

主・寄生体関係)の principle からみると, CDC 方式は parasite 主体の考え方であり, Fig. 1 の方式は host 中心の観方とみなされる。しかしながら, 両者間の基本的共通点は, 疾病の概念, 範疇のことである。すなわち, 狭義では, 第 4 群と AIDS が互に相当し, 広義では全群, HPS から AIDS までを総括, HIV 感染症としていることである。

さて, HIV 感染症は広義の初期群から狭義の AIDS に向い, ある程度の率をもって進行するものである。それ故, 本症の問題を論議する場合は, その都度, 概念の広義性, あるいは狭義性を, また分類上の群期を指摘, 指定せねば, 混乱は免れ難いであろう。

HIV 感染症の臨床上の問題点

本症の研究は, 各国において, また国際間において協力的に進められ, 多大の成果が挙げられている。本邦でも同様で, 原著, 総説の類はかなりの数が発表されており, 手近に入手したものだけでも 10 指にのぼる (文献 1~6, 8~16)。海外のものを算え上げれば, おそらく膨大な数量になるであろう。

それらは, 感染症学体系としては, 病原体 (ウイルス) の発見と同定, 検査法の確立, 診断法の実用化, 疫学的調査と対策 (世界の疫学的マップ——発生と分布) によるデータの集積には目を見張るものがある。しかしながら, 解決不十分のまま残されている問題も少なくない。それらの代表的好例は, ワクチンの開発, 治療法の確立である。

ワクチン開発は, バイオテクニクの応用による成果が期待されよう。一方, 私共が特に関心を抱いているのは, 治療法の確立である。今日まで行われている治療法の主流は化学療法である。塩川¹⁶⁾の総説によれば, Table 2 の如くであり, 4 つのグループに分類されている。

ところが, 誠に残念にも, これらはすべて効果不十分, あるいは副作用が強く, 実用化に至っていない。それ故, 患者 (HIV 感染者) が ARC

Table 2 エイズの治療法 (塩川¹⁶⁾より)

1. 抗ウイルス剤: AZT, AL—721, α —IFN, HPA—23 (suramin, ribavirin, foscarnet)
2. 免疫増強剤: IL—2, IMREG—1, α —, γ —IFN (isoprinosine, 胸腺ホルモン, Neurotopin, DDTC, lentinan)
3. 日和見感染の治療:
a) ニューモシスチスカリニ症肺: pentamidine isthionate (trimethoprim-sulfamethoxazole)
b) カンディダ症 (amphotericin B, nystatin, ketokmazole)
c) トキソプラズマ症 (sulbadiazine, pyuimetamine)
d) カボシ肉腫 (α —IFN, bleomycin, adnamycin, vinblastise)
4. その他
cyclosporin
骨髓移植
plasmaphoresis

~ AIDS (第 3~4 群) に至れば, 高率で死亡という転帰を待つのみ, というのが現況のようである。

最近, 米国科学アカデミーで編集され, 日本語版に翻訳された報告書「エイズとの闘い」¹⁷⁾をみると, エイズに関する最新情報と勧告が盛り込まれている。それには化学ないし免疫療法に重点がおかれているものの, 理学療法には全く論及されていない。つまり, 米国においても, 後者には関係がなく, 前者群のみに研究が志向されているのであろう。

しかしながら, 化学・免疫療法は不十分であるからと言って, 拱手傍観, 諦観看過してはよろしいであろうか。「溺レルモノハ薬ヲモ摺ム」のアガキに過ぎないかも知れないが, 従来にない何かの新アイディアの導入が必要ではあるまいか。

私共はこの問題について論議し, 若干の結論を得た。すなわち, 以下の治療方針と共に検討項目が必要と考えられたのである。

病態からの治療対策方針の決定

HIV 感染症 3～4 群 (ARC～AIDS) の病態については、かなり詳細に研究が進められている。私共臨床家にとって中心目標となるこれらの群の治療対策方針として、次の 2 つの方向性が関心事となる。

第 4 群 (AIDS) の発生防止 …… HIV キャリアーの処置 (HIV 不活化による免疫機能低下防止)

第 4 群 (AIDS) の治療処置 …… 二次感染 (日和見感染) と悪性腫瘍の治療

つまり、第 1～2 群 (HS～ASS) の HIV キャリアーのウイルスを抑圧 (減数ないし変質) することによって、そのキャリアーが第 3～4 群 (ARC～AIDS) に進むのを防止することが一つ。今一つは、第 3～4 群になったものは、すでに二次感染症 (日和見感染症)、あるいは悪性腫瘍に罹患しているので、それらを治療することである。

両者に共通しているのは、免疫機構が破壊されつつあること、後者ではとくに免疫機能が著しく低下していることである。

以上の基盤から、私共は以下の検討項目を選出した。

- 1) 現今、化学・免疫療法が不十分ならば、理学療法はどうであろうか？
- 2) 理学療法の具体的目標は何か？
- 3) 諸種理学療法のうち、何が適当か？
- 4) 温熱と UV および汗過の使用条件は？
- 5) 血液の体外循環方式の採用は？
- 6) 処理方法におけるアイディアの追補
- 7) 処置対象者の範囲
- 8) 他の療法 (化学・免疫療法、その他) との併用は？
- 9) 温熱・UV 汗過療法の不足点と考え方
- 10) ネコおよびサルエイズの研究成果は利用できないか？

検討項目各論

- 1) 現今、化学・免疫療法が不十分ならば、理学療法はどうであろうか？

HIV 感染者が激増し、必然的に第 3～4 群 (ARC～AIDS) 患者も増加しているのが現況である。1988 年末における患者数は、世界的にみて 52,000 人、死者は約半数とされており、HIV 感染者数は 500～1,000 万人と推定されている¹⁷⁾。そして社会事情、人心頹廃も相まって、年々歳々、これらの数値は増加の一途をたどっている、とみなしてよかろう。

死亡率も地域と年代によって変動はあるが、20～90%の高さを示している¹⁷⁾。これは、本症そのものが悪質であるのと、適確な治療法が見つかっていないからである。

その現在、多くの研究者や医師達はその問題に取り組み、努力している。にもかかわらず、その成果は甚だ低い。例えば、米国の研究者達は抗腫瘍薬として使用されているアジドチミジン (AZT) が HIV の不活化 (virus static effect) 作用のあることを発見、臨床薬として有望視された。ところが残念にも、その後の研究により、AIDS の根本的治療薬として適当でないことが明らかになった¹⁸⁾。それは副作用があまりにも強烈であったからである。また、HIV の遺伝子の一部が Host cell の染色体中にくみこまれて、薬剤の作用が及ばず、HIV の産生を抑制することができない面もあった¹⁸⁾。

その他、抗 HIV 剤として、インターフェロン、硫酸多糖体、外被膜蛋白 gp120 に対するモノクローナル抗体なども検討されたが、実用化に至っていない。また、免疫調節剤としてイソプリノシン、SK-818、ノイロトロピン、グリチルリチン、レンチナンなども研究されたが、未だしというところである^{17,18)}。又、時折、新聞紙上を賑わす特效薬のニュースもあるが、実用のもは一つもない。

1987 年 6 月、ワシントン D. C. で開かれた第 3 回国際 AIDS 研究会議に出席した北村³³⁾は、治療薬にみるべき進歩なく、教育とカウンセリングによる危険要因の低下、コンドームの使用推進による感染拡大の阻止のみが有効な対策であることを認識した会議であった、と述べている。

かかる現況下において、理学療法を試み、いささかたりとも有効性が見出されれば、それを採用してよろしいのではなかろうか。ところが、まことに残念なことに、本症の理学療法にかんする体系的な研究は全く行われていない¹⁶⁾。何故に、医師、研究者らは理学療法に関心をもたないのであろうか？ 一般の感染症における化学・免疫療法の萃々しさに眩惑されて、医師達はそれら以外を初めから念頭におかないのであろうか？

医学史をひもとき、温故知新の想いに浸るとき、私共は好例をみることが出来る。それは、サルバルサン難治性の梅毒に対する発熱療法であって、好成績が収められた歴史的事実がある。¹⁹⁻²³⁾

なお、最近では、癌に対する温熱療法が研究され、実施されている。かなりの成果が挙げられ、将来に大いなる期待を抱かせている。私共は、これらの前例にならって、AIDSに理学療法の適用を検討するよう、提案するものである。

2) 理学療法の具体的目標は何か？

HIV感染症ではHIVの不活化が根本的治療の第一のものとして挙げられる。それができれば、早期であればある程に、感染者の細胞免疫系の破壊が防止され、従って免疫能低下を抑えることができる。つまり、広義の疾病第1群(HPS)から第2群(AS)へ、第2群から第3群(ARC)へ、第3群から第4群(AIDS)への進行にストップをかける可能性がある。それらつまり、HIVによるTリンパ球(主としてヘルパーT細胞)の破壊を防ぎ、細胞免疫能の保持が可能になるからである。したがって、二次感染(日和見感染)の予防、悪性腫瘍の新生抑制が可能になる。

かくて、化学・免疫療法が不十分な今日、理学療法はHIVの不活化をもって第一目標にするのは理の当然である。

その他にHIV粒子の減数、あるいは除去も目標としてよろしく、それらの併掲も当然考えられる。

前述のHost細胞染色体中にとりこまれたHIVの一部の遺伝子は、理学療法ではどのような結果になるかは、更に試行錯誤を積み重ねる必要がある。 (この場合、感染細胞の除去が有効？)

3) 諸種理学療法のうち、何が適当か？

医療方法を大別すると、化学療法、生物療法、理学療法(物理療法)となる²⁰⁾。生物療法の代表例はマラリア原虫(三日熱)接種による発熱療法である²¹⁻²⁴⁾。これは1918年頃、Jaureggらによって提案された療法で、サルバルサン難治性梅毒の治療法として有効性が認められた。そして、国際的に賞用され、評価高く、1927年ノーベル賞(医学生理学)が授与された。しかしながら、その後、抗生物質療法の進歩普及に伴い、衰退の一端をたどった。

なお、病原体の代りに、パイロージェン、例えば淋菌ワチン、腸チフス混合ワクチンなどのワクチン類や、硫黄油、T. T. G.(藤沢)²¹⁾なども使用される場合がある。

これらは、患者に接種した病原体で発症発熱せしめるもの、つまり、体内加熱の術式である。前者の場合、発熱(高体温)で梅毒トレポネーマを殺菌し、梅毒を治癒せしめる。残った接種マラリアは効果の確実なる化学療法で処理する。

本法は教科書類に今なお記載されている場合もあるが、一般には実施されておらず、いわば衰退の極に達していると考えられるので、詳細は割愛する。

しかし、そのアイディア(全身温熱療法)は理学療法としては捨て去り難いものがあるので、検討項目として残しておきたい。

ところで、一般に、ウイルスを不活化したり、細菌を殺滅する理学的(物理的)方法で、賞用されているものに、温熱と紫外線(ultraviolet = UV)の利用がある。幸にも、これらによるHIV不活化実験の成績が若干報告されている²⁶⁻²⁸⁾。それらによると、加熱の場合、HIVの不活化効果は、56°C—30分で100%、48°Cで63%、42°Cで40%、37°Cでは0%であると。また、UV照射では、2,000J/m²でほとんどのHIVが、5,000J/m²では完全に不活化された^{26,28)}。しかし、これらはいずれも*in vitro*の成績であって、実際に療法として採用するための*in vivo*のデータではない。それ故、これら要素の施行のため基礎実験を展開し、よりよい条件を見出さねばならない。

なお、HIV を減数ないし除去するための方法として濾過 (filtration) がある。これはメディウム中の細菌やウィルス除去のために常用されている方法で、今日のルーチンテクニックである。体液中の有毒物質 (代謝産物) の除去には透析 (dialysis) が用いられるが、HIV 除去には適当でないらしい。(しかし、最近の山本直樹教授一門の研究成果は本課題に希望を抱かせるものがある。)

4) 温熱と UV および濾過の使用条件は?

血流中 HIV の不活化法は、前述の如く、加温熱と UV 照射および濾過が考えられるが、問題は対象である。それは、全身か、部分かである。今日まで、不活化のデータがあるにせよ、何れも *in vitro* のものであるが故に、臨床使用の目的には一層詳細な条件の検討が必要である。

熱源には、乾熱、湿熱、高周波などがあるが、作用条件としては、温度と時間の組合せを検討せねばならない。UV 照射の場合も、線量 (光源ランプ、点灯時間) などを吟味せねばならない。濾過については、装置、フィルター、時間などを選択せねばならない。

前述したように、温熱利用の場合、患者全身を処置対象とするのは可能であり、且つ、ある程度の効果は期待できよう。しかし、患体の部分を対象とすることは意味がない。UV 照射について言えば、血液ないし体液中の HIV 不活化を目標とする限り、体外からの照射は意味がない。

一方、患者側からみれば、全身を対象とする限り、温熱、UV に対する耐性能力が良くないので、HIV の不活化効果は不十分である。例えば、42°C ~ 43°C で10分以上加温熱すれば、患体は耐えられそうにもない。それで、それよりやや低い温度、例えば40°C ~ 41°C、30分間は患者に耐忍性があっても、HIV の不活化効果は著しく低い。

なお、加温熱が42°C ~ 45°Cであっても、患体の体温上昇は39°C ~ 40°Cどまり、との記述がある (西川ら^{20,24)})。これは人体の制温能によるものであろう。

西川ら²⁴⁾によれば、全身加温熱療法には温湯浴と温熱浴があると。前者のうち、日本式入浴法では42°C20分間で体温上昇は39.5°Cに達すると。後者では、蒸気浴法——湯蒸法 (45 ~ 50°C——10 ~ 20分間)、全身過熱蒸気浴——ロシア風呂とフィンランド式サウナ——では (40 ~ 45°C——5 ~ 30分間、又は20 ~ 40分間)、砂浴 (40 ~ 60°C——30 ~ 60分間) が有名である。しかしながら、実際的には、患体々温がどこまで上昇するか、持続しうるか、また患体の耐忍性はどうか、などが重要である。それらの如何によって、療法として採用が可能かどうか、また有効性が大いに期待しうるか、どうか、が問題となる。

要するに、これらの問題は、HIV の不活化効果が最大であることを目指し、患体のダメージを最小とする条件を見出すことにある。とくに HIV は血液、体液中に含まれているので、それらに悪影響を及ぼさない条件が必要である。

いずれにしても、これらはすべて予備実験で検討しておかねばならない。採用すべき方法、条件がみつければ幸であるが、それらはすべて単独使用では期待はうすい。それで、化学療法との併用実施も考慮されるべきであろう。

5) 血液の体外循環方式の採用は?

次に考慮すべきは、HIV の存在場所である。

HIV は主として血液中 (流血)、体液 (とくに精液) および血球 (Tリンパ球内) に存在する。それ故、血液を処置対象にすれば、温熱であれ、UV であれ、HIV の不活化の主目的は容易に達せられるであろう。そして、体内 (身体および部分) 処置では無理ないし不十分である以上、他法を考えざるを得ない。すなわち、血液の体外誘導、処置、体内への返戻、という循環方式の採用である。今日この方式は、人工心肺装置、人工腎臓を利用した透析装置、血液成分分離装置などに適用され、ルーチン化している。

最近、癌の温熱療法として体外循環方式による加熱、化学療法の併用が行われている^{29,30)}。但しこの場合、血液の加温熱により患体温度を上昇せしめ、温熱感受性の高い癌細胞組織にダメージを与

えようとするものである。このアイディアは1979年 Porksら³¹⁾により提唱、改良され、今日、半ば実用化されているのである。私共はエイズの理学療法として、このアイディアに準じたものを提案したいのである。

問題であるのは、このアイディア——方式の採用において、装置のデザインと配置に工夫が要ることである。私共の発想は次の通りである。

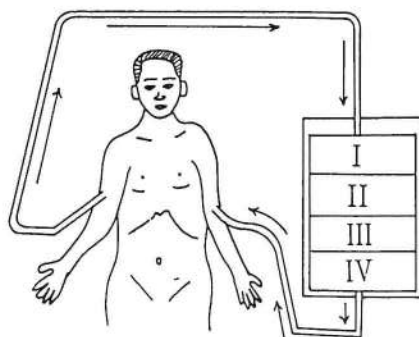
即ち、人工腎臓を利用した透析装置を基本モデルとした血液成分分離装置に、濾過装置、加温熱装置およびUV照射装置を組みこむのである（Fig. 2）。なお、最近、ATLに対する白血球除去法の治療効果が検討されている³²⁾。これとほぼ同様の考え方になるが、血液成分分離装置を用いて、HIV 遺伝子を組み入れたTリンパ球の除去法は如何なものであろうか。この発想を活用するとすれば、成分分離装置を第1ボックスにおき、血漿成分の濾過装置を第2ボックスへ、加温熱—UV装置を第3ボックスに入れる（第I系統）。血球成分の加温熱—UV 処理装置は第II系統として設ける、という案も生まれてくる。

加温熱装置には乾熱、湿熱（湯浴を含む）、高周波の利用が考えられるが、安定性、効果性、簡便性、価格の点から決められよう。UV装置にはランプの種類、照射ボックスの構造、UV透過ガラスの材質などの検討が必要であろう。

これらの原理と配置の1例はFig. 2の如くである。横山の総説²⁹⁾には癌治療加熱装置の模型図が紹介してあるが、私共はそれを参考にしよう提案したい。

この方面の研究には、工学部の専門領域の方々との協同研究が待望される。

Fig. 2 血液の体外循環処理法試案



No	装置	目的
I	成分採血器	血漿・血球分離
II	血漿濾過器	HIV 除去
III	両成分 UV 照射箱	HIV 不活化
IV	両成分加熱箱	HIV 不活化

これらの配置・組合せは基礎実験で決定、単純簡素化をはかる。

6) 処理方法におけるアイディアの追補

温熱—UV—濾過処理法の1回実施では血中のHIVを100%不活化しうる、という保証はない。

しかし、工夫をこらせばそれに近づきうるものと考えられる。その一つとして、化学療法一般に常用されている方式——クール制を採用することである。つまり、ある条件下で処置を行い、一定期間休止し、患者の体力を回復せしめる。その後、再度処置を行い、また休止する。これをセットとし、何度か繰り返すのである。

これは、parasite に対する衝撃効果を大にし、host damage を軽減するための、一種の、いわゆる緩急処置法（インターバル施行法）である。

それではその内容（量数と反復条件）はどうか。発熱療法（硫黄用法）においては、39～40°C×20回をもって1クールとしている²⁰⁾。これは梅毒治療の場合であるが、HIV感染症、とくにHIVキャリアーの状態ではどのようにすればよろしいであろうか。これも重要な基礎的検討項目の一つとなる。

7) 処置対象者の範囲

温熱・UV・濾過処置すべき対象者は HIV 感染者のすべてと考えてよろしかろう。すなわち、HIV キャリアー、ならびに発症者が対象者であるということである。しかしながら、第 4 群 (AIDS) の病期に入っている患者の治療よりも、キャリアー (第 1 ~ 3 群) の処置は、次期への進行予防の意味で有意義と期待されよう。第 4 群の如く、免疫機構が崩壊し、免疫能力不全になってからではすでに手おくれということである。HIV の一部遺伝子の宿主細胞染色体内くみこみの少ない時期 ~ 初期における HIV 不活化は一層有効であろう。このような状況では、免疫機構の破壊は抑えられ、免疫能の低下は防がれ、次段階への進展、AIDS への発症には自からブレーキがかかることになる。

AIDS 発症には患者の免疫能低下が根底にあり、したがって、二次感染 (日和見感染)、または悪性腫瘍の発生段階に至っておれば、最早、手遅れと言うより他はないであろう。それ故、早期におけるキャリアーの HIV の不活化が、より重要であり、且つ、実際的と考えてよろしかろう。しかも、HIV の流血中数量の減少は、感染源としての危険性の低下などもたらし、メリットが生じるとみなしてよい。

8) 他療法 (化学・免疫療法、その他) との併用は?

感染症においては、如何なる治療法でも、それ単独のみでは完璧でない場合が多い。それは病原体の種類、感染条件の相異、患者の個体差の必存、しかもすべての治療法に欠点や弱点があるからである。それ故、現代の臨床医学においては、かかる場合を想定し、諸法の組み合わせ、ないし併用療法で対処している。したがって、本症においては、かかるアイディアや方策は当然検討されねばならない。

今日行われている HIV 感染症の治療法は、Table 2 に掲げられた如く、かなり多種多岐にわたっている。しかし、いずれも不十分であり、期待薄である。今、ここに提案している方法 (温熱・UV・濾過処置) が不十分さを免れないとしても、化学療法や他の理学療法との組合せ、併用することにより、一層良好な結果がもたらされる可能性が考えられる。つまり、相互の弱点カバー (相補性) と相乗性効果が期待でき、副作用減少がみられるからである。

最近、癌の温熱療法において、化学療法の併用が検討されている由²⁹⁻³²⁾であるが、化学療法剤の副作用の軽減にも有用であろう。したがって、本稿でも、それに期待をかけるべきであることを強調したい。

9) 温熱・UV・濾過療法の不足点と考え方

本法が HIV の不活化に極めて有効であるとしても、それは感染者の流血中のもの、すなわち、free suspension 状態のものに対してである。それ故、HIV の染色体への部分的組みこみがなされた宿主細胞 (T リンパ球) に対する不活化効果は必ずしも期待はできない、という欠点がある。

したがって、T リンパ球内の HIV の reproduction を妨げることは出来ない。そして reproduction が行われると、HIV は体液中に遊出して free suspension の状態になり、流血中に漂う。しかし、かくの如く free suspension 状態となつてから、本法処置をうければ HIV は不活化されうる。これは芽胞細菌 (Bacillus) を例にとれば、芽胞形成 → 芽胞 → 発芽 → 普通菌体 → 80°C30 分 (間歇減菌) → 芽胞形成のくり返しで、いわゆる間歇減菌のパターンに似ている。なおその期間、free HIV の数量が激減するので、感染源としての危険性は低下する。

かようなパターンを考えると、HIV の reproduction の周期はどうなっているのだろうか?

それが明らかであれば、クール制の実施を周期に合わせることにより、不活化効果を一層高めることができるであろう。

10) ネコおよびサルのエイズの研究成果は利用しうるや？

1960年代の初期, Jarret, W.がネコの白血病病原体 FeLV を発見, 後にこれはレトロウィルス的一种であることが解明された。そしてこれの感染により, ネコは免疫不全症状を呈することが判明した。また, Temin と Baltimore により, 逆転写酵素が発見され, ネコ白血病のレトロウィルス性発症機構が明らかになった¹¹⁾と。

1983年, 米国においてマカク属サルにエイズ様疾患が認められ, SAIDS と命名, 病原体と確定された(補文献8…SAIDS/D)。

かようにして, HIV と FeLV, SAIDS/S との間に着しい相同性が見出されるに至った。これらの事実から, ネコ白血病は HIV 感染症(エイズ)の研究において, 一種のモデル疾患とみなしてよろしいのではないか。詳細は専門家の意見によらねばならないが, 私共は少なくともそのように考えている。

それ故, エイズの理学療法, とくに温熱・UV・濾過の処置法の研究において, ネコ・白血病やサル・エイズを材料的モデルにすれば, 多くのデータが得られ, 参考になるであろう。現在, 成人T細胞性白血病がエイズに相似しているところから, 一種のモデルとして扱われているのと同様である。

以上, 要約して, 私共の提言をまとめると, Table 3の如くなる。すなわち, 温熱法単独では全身加温熱方式を, 温熱・UV・濾過の併用法では血液の体外循環方式を検討すれば如何か, ということになる。

Table 3 HIV 不活化・除去法一覧と総括

方法	対象	血液			身体	
		成分		全血	部分	全身
		血漿	血球			
処理 I (対材料)	遠沈	両者の分離				
	透析	不能				
	除去	可能	可能			
処理 II (対目的)	濾過	可能	不能	不完		
	UV	可能	可能	可能	可能 (無意味)	可能 (無意味)
	温熱	可能	可能	可能	可能 (無意味)	可能 発熱
評 価 (推定)	可能性	+++	+++	+++	+++	+++
	有効性	+++	++	+?	?	+?
	安全性	+++	++	+++	+	+
	簡易性	+++	+++	+++	+	+
結 論	血液を主対象にする。全身も温熱処理可。 血液は遠沈で血漿と血球に分離可。 濾過・UV・温熱処理, くりかえす。 上記材料と方法: 組合わせを考える。					

おわりに

HIV 感染症(エイズ)の治療法が極めて不十分な今日, 温熱・UV・濾過システムによる血液(流血)処理法で, HIV 不活化, および除去を行うアイデアを提案した。そして, このアイデアを実施にうつすためには, なお多くの基礎的実験が必要であることを総括的に論議した。

私共の提案はアイデアのみであるが, 全身発熱——加温熱の方法以外に, 血液の体外循環を行い, その場(体外)において, 温熱・UV・濾過の処理を実施, HIV の不活化効果の挙がることを期待した。体外循環の方法として, 現今, 医療で汎用されている人工心肺装置, 人工腎臓を利用した透析装置, 癌の温熱療法に使用される血液の体外循環装置, 更に血液成分分離装置などを参考にしたものデザインすればよい。そしてそれら

に、温熱・UV・濾過装置をアレンジする。これらには、実地使用にあたっての条件が吟味されねばならない。

なお、血液成分分離装置により、白血球が分離（Tリンパ球も含めて）できるので、除去ないし処置する方法も考えられる。

全身を対象にした HIV 感染症の温熱療法の場合、データは全くないが、現在行われている癌の温熱療法の成果は希望を抱かせるものがある。²⁹⁻³²⁾ とくに、血液の体外循環方式の採用はまことに興味深いものがある。しかし、私たちは、化学療法との併用によって不活化効果の上昇を期待するものである。

要するに、理学療法、とくに温熱・UV・濾過システムの採用には、多くの条件、例えば、患体の耐熱性、体温上昇度、処理温度と時間の限度、有効性、装置のスケール、経費などが考慮されねばならない。

本法がもし、多少なりとも有効であるとすれば、今日の状況からして、暫定的処置として有意義であろう。とにかく、本法によって現況を多少ともしのぎ、画期的療法の出現を待つことができる。

ところで、本システムが有効であるにしても、療法は患者個体単位の施行である。患者数（キャリアーも含めて）が米国のように数百万以上の膨大な数であれば、手の施しようもない。しかし幸にも、本邦は極めて少ない患者数の事情（補記4）下にあり、実施が容易である。

以上、私共はいささか珍妙とも思える提案を行ったが、内心極めて真面目である。実行は可能であると信じている。それ故、決して野次馬的発言でもなければ、冷笑や悪ふざけのつもりではない。現今のエイズ治療法に十分なものがなく、臨床家の苦衷を察しての思いやりであり、やむにやまれぬ発想である。本システムはアイデア倒れになるかも知れないが、現行諸法の集大成的要領である以上、理学療法採用の突破口となるかも知れない。可能性は十分であると信じている。それで、エイズ研究者ならびに臨床家諸氏にアドバイスし、基礎的実験と、その是非を検討して頂くよう、願うものである。

補記： 1) 今朝の読売新聞は、旭化成KKと山口大学の研究グループが、血漿中の HIV を除去しうる濾過装置の開発を報じている。これは見事なもので、実用化の日も遠くはあるまい。それ故、本稿提案のシステムとの組合せを考えれば、甚だ有用と思われる（1988・9・23）。

2) 最近、体外循環システムと諸種処理装置を組合せた器械が開発され、実用化している。人工心肺装置、人工腎、血液成分分離装置、その他が好例であるが、何れも極めて高価のようである。本稿では、敢えてこの点は無視した。器械装置のコストは何とか処理できる問題であり、私共は治療効果を中心として考察したのである。（1989・10・10）。

3) マスコミはエイズについてもいろいろのニュースを伝えてくれる。例えば、HIV 発見者の一人、仏人モンタニエ博士の研究成果を発表している（伊勢新聞・1990年7月19日・8面）。すなわち、あるマイコプラスマが HIV の増殖に関与している。もしこれが事実とすれば、HIV の増殖（AIDS の病態進行）を抑制ないし阻止する対策がみつかるかも知れない。

4) 本邦はエイズ患者、HIV キャリアーが甚だ少なく、先進国としては希有のことである。今朝の読売新聞は、厚生省発表のエイズ情報を伝えている。それによると、本邦のエイズ患者は285人である由。キャリアーの総数は明らかでないが、その10倍としても治療対象者としても不可能の数ではない。世界的にはいざ知らず、せめて本邦のみでのエイズ絶滅は可能と思われる。（1990・8・1）。

5) 本稿では、HIV の所在源たる精液については全く言及しなかった。実のところ、私共の脳裏には、良いアイデアが浮かばなかったからである。しかし、実際には重要な問題であって、斯界の専門家の研究に期待したいところである。（1990・8・15）。

6) その後、山本直樹教授（現東京医歯大）な

らびに小林 進博士(山口大)から多数の業績成果, 文献の教示を頂いた。併せて深謝し, それら文献のリストは末尾に補記しておく(1991・2・3)

文 献

- 1) 北村 敬: エイズ。今世紀最大の医学の謎——朝日ソノラマ, 1986.
- 2) 遠藤武男: AIDS 研究最新の動向。日本臨床別刷(1987), 日本臨床社(1986)。
- 3) 塩川優一: AIDS。臨床検査, 30, 131～137, 1986.
- 4) 塩川優一監修: 指導テキストブック。AIDS in Japan, 新企画出版, 1987.
- 5) 村瀬敏郎, 他: 特別座談会 AIDS をめぐって。日医会誌, 97, 956～976, 1987.
- 6) 塩川優一: 日本におけるエイズ。日医会誌, 100, 1213～1218, 1988.
- 7) CDC・USA: Classification system for human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infections. *Ann. Int. Med.*, 105, 234, 1986.
- 8) 井川洋二編: AIDS ウイルス最新の知見。細胞工学(臨床増刊), 5(13), 1986.
- 9) 松本孝夫・高橋浩文: 図説 AIDS, その現況と対策。ライフサイエンス社, 1986.
- 10) サイエンス編集部編: エイズへの挑戦。別冊サイエンス, 81, 日経サイエンス社, 1987.
- 11) 谷口 克: 第12章 エイズ。同人著 免疫の闘い, 187～217, 読売新聞社, 1987.
- 12) 小野克彦訳: L. Montagnier 原著 エイズ発見, 治療, 対策, すべての疑問に答える。朝日新聞社, 1986.
- 13) 上田 泰, 大野典也, 城 宏輔: AIDS, 医師のためのクリニカルガイド, 南江堂, 1987.
- 14) 谷崎和男: エイズ バイブル。現代出版, 1987.
- 15) 坂元正一: エイズ・HIV 母子感染予防のガイドライン, 同文書院, 1988.
- 16) 塩川優一: AIDS ウイルスの臨床, 感染経路。細胞工学, 1108～1115, 1986.
- 17) 西岡久寿弥・南谷幹夫監訳: エイズとの闘い(来国科学アカデミー編), 同文書院, 1988.
- 18) 中島秀喜, 山本直樹: 抗ウイルス剤開発の現状と展望——AIDS の化学療法薬を中心として——。日本医事新報, No.3297, 128～129, 1987.
- 19) 柴田農武夫: 神経梅毒, 主として進行痲痺について。器質精神病, 日本精神医学全書, 各論4巻——II(秋元波留夫ほか編)p. 87, 金原出版(東京), 1966.
- 20) 西川義方, 西川一郎: 梅毒の療法。同人編著。内科診療の実際, 南山堂, 70, 2061～2071, 1975.
- 21) 大塚俊男: 7. 発熱療法。笠原 嘉・島園安雄編, 現代精神医学大系。5 B, 精神科治療学II, 92～101, 中山書店, 1977.
- 22) 鈴木秀郷: 発熱療法。医学百科大事典, 38, 214, 講談社, 1983.
- 23) 村上 恵: 2 発熱の働き・発熱療法, 同人著 発熱と生体防御, 新しい発熱のみかた, 5～9, 日本医事新報社, 1988.
- 24) 西川義方, 西川一郎: 第6篇 理学療法。内科診療の実際, 南山堂, 70, 1016～1285, 1975.
- 25) 古賀成昌編: 温熱による癌治療法, (へるす出版), 1987.
- 26) Spire, B., *et al* : Inactivation of lymphadenopathy-associated virus by heat, gamma rays and ultraviolet. *The Lancet*, Jan. 26, 188～189, 1985.
- 27) Harada, S., *et al* : Effect of heat and fresh human serum on the infectivity of HTLV-III evaluated with new biosystems. *J. Clin. Microbiol.*, 22, 908～911, 1985.
- 28) Nakashima, J., *et al* : Quantitative evaluations of the effect of UV-irradiation on the infectivity of HTLV-III (AIDS virus) with HTLV-I-carrying cell line: MT-4. *J. Invest. Dermatol.*, 87, 239～243, 1986.
- 29) 横山正義: 全身温熱療法と生体反応, 古賀成章編, 温熱による癌治療法(へるす出版), 169～180, 1987.
- 30) 前田迪郎, 古賀成章: 全身温熱療法の臨床

- 成績. 古賀成章編, 温熱による癌治療法 (へるす出版), 181~190, 1987.
- 31) Parks, L. C., *et al.*: Treatment of far advanced bronchogenic carcinoma by extracorporeally induced systemic hyperthermia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 78, 883~892, 1979.
- 32) 水野左敏: 温熱療法と化学療法の併用理論. 古賀成章編, 温熱による癌治療法 (へるす出版), 67~78, 1987.
- 33) 北村 敬: 6. AIDS 予防法・治療研究の方向をめぐって, — 第3回国際 AIDS 研究会議から —. AIDS 研究, 最新の動向, 日本臨床1987別冊, 325~327, 1987.
- 6) Hamamoto, Y., Harada, S., Kobayashi, S., Yamaguchi, K., Iijima, H., Manabe, S., Tsurumi, T., Aizawa, H., and Yamamoto, N.: A novel method for removal of human Immunodeficiency Virus; Filtration with Porous Polymeric Membranes. *Vox Sang.* 56, 230~236, 1989.
- 7) 林田康宏, 浜本嘉昭, 眞鍋征一, 栗本晋二, 山本直樹: 再生セルロース多孔膜による SLE 患者血漿複合体の除去. 医学のあゆみ, 152, 183~184, 1990.
- 8) 速水正憲: サルにおける AIDS と AIDS 類似ウイルス. 細胞工学, 5, 1126~1136, 1986.

補 足 文 献

- 1) 浜本嘉昭, 山本直樹, 原田信志, 上村八尋, 後藤 節, 須山忠和: 静注用免疫グロブリン製剤分画工程における各種ウイルス (HIV, HBV, VSV 及び SV) の除去. *Med. Post-graduates*, 25, 745~749, 1987.
- 2) Yoshiyama, H., Nakashima, H., Kobayashi, S., and Yamamoto, N.: Differential Neutralizing Capacity to Different Human Immunodeficiency Virus (HIV) Isolates by a Rabbit Antiserum against LAV: Sensitive Assays with HTLV-Positive MT-4 Cells. *AIDS Res. & Human Retroviruses*, 4, 91~98, 1988.
- 3) Tochikura, T. S., Nakashima, H., Uemura, Y., Goto, T., Suyama, T., Kobayashi, N., and Yamamoto, N.: Efficacy of an Immunoglobulin Preparation from HIV Carriers in Preventing HIV Replication in Vitro. *Vox Sang*, 54, 138~143, 1988.
- 4) 眞鍋征一, 鶴見 隆, 石川 元, 佐谷満州夫, 山敷 駿, 浜本嘉昭, 山口和人, 小林 進, 山本直樹: 再生セルロース中空糸 (BMM) を用いたヒト免疫不全ウイルス (HIV) 除去機構, 膜, 64, 77~83, 1989.
- 5) 浜本嘉昭, 山本直樹: 再生セルロース多孔膜およびポリエチレングリコール分画による HIV

山口近郊の野性猪より得られた 三種類の寄生虫

白水完治*1・原 行雄*2・阿武雅夫*1

〔受付：1990年8月30日〕

PARASITES FROM GASTROINTESTINAL TRACT OF WILD BOARS

Kanji SHIRAMIZU, Yukio HARA and Masao ABU

The Veterinary Hospital, Faculty of Agriculture, Yamaguchi University, 1677-1,
Yoshida, Yamaguchi City, 753 Japan

〔Received for publication : August 30, 1990 〕

Two types of nematoda and one type of tape worm (cestoda) were found in the gastrointestinal tract of the wild boars hunted in the vicinity of Yamaguchi City from 1986 to 1987. The eggs of these parasites were also found in the content of their intestine. Judging from the morphological features of the parasites and their eggs, they were classified as *Gnathostoma doloresi*, *Ascaris* (round worm), and *Hymenolepsis diminuta*.

All of these parasites are zoonotic, and humans could be their final host. From the viewpoint of meat hygiene and preventive medicine, a great care should be taken for wild boar meat.

はじめに

昭和61年から62年の狩猟期間中に、山口市近郊で捕獲された野性猪の臓器について寄生虫の検索を試みた。その結果、2種類の線虫と1種類の条虫を採取し、同時に消化管内容物よりそれぞれの虫卵を検出した。

採取した寄生虫は虫体の形態的特徴及び虫卵の所見から、ドロレス顎口虫、蛔虫、縮小条虫と分類された。

これらの3種類の寄生虫は、いずれも人畜共通寄生虫としてヒトも終宿主となることが知られており、食品衛生・人畜共通寄生虫疾患予防の面から十分な注意が必要であると考えられる。

調査成績

1) 材料の由来

昭和61年11月より翌年2月までの狩猟解禁期に、山口市近郊(旭村佐々並地区)において銃猟により捕獲され、放血解体処理された猪の臓器から虫体と虫卵を採取した。採取に供した猪は6頭、検索臓器は肺臓、胃、小腸〔大腸、腎臓および膀胱であった。

寄生虫卵は消化管内容物より沈澱法によって採取した。

採取した寄生虫体および卵は、ホルマリン固定して分類同定に供した。^{8,9)}

2) 寄生の状況

6頭の猪臓器中虫体の寄生が認められた個体は4頭で、昭和61年秋に生まれた幼若な2頭の臓器

* 1 山口大学農学部附属家畜病院 * 2 山口大学農学部獣医学科家畜内科学教室

からは虫体、虫卵ともに検出されなかった。

寄生虫体の認められた4頭については、その部所、形態的特徴による分類と寄生数を Table 1 に示した。

Table 1 寄生の状況

個体番号	寄生部所	形態的特徴による分類	寄生数
1	胃 小腸 (12指腸)	線虫 線虫	多数 3
2	胃 小腸 (12指腸)	線虫 線虫	多数 2
3	胃 小腸 (12指腸)	線虫 条虫	多数 6
4	胃	線虫	多数

3) 虫体と虫卵の形態学的所見

胃に認められた寄生虫は多数で、虫体の一部は粘膜面を穿孔し (Photo, 1) 剖面を入れると粘膜下織、筋層にまで達していた。虫体は長さ2~5 cm, ϕ 2~3 mmの紐状を呈していた虫体はホルマリン固定後取り出し、その頭部を拡大観察すると、頭球に9列の鉤と全身に小棘が認められた。(Photo, 2)

さらにこれら4個体の腸管内容物からは Photo, 3 に示した60×35 μ 前後の楕円形で両端に突起のある虫卵が観察された。

4頭中2頭の胃小腸内より、大型の線虫や採取された、虫体の色は乳白色、尾部の巻いたやや小型のものと、尾部の伸びた大きいものが見られた (Photo, 4~5) にさらに、大型の線虫の採取された2個体の腸管内容物からは、卵殻に凹凸のある虫卵が多数検出された。(Photo, 6)

小腸寄生の条虫

4個体中2個体から白色で扁平、体節の連続からなる60~80cmの長い虫体が採取された。(Photo, 7)

採取した虫体をホルマリン固定の後、頭節を観察すると4個の吸盤と鉤を持たない1つの突起が認められた。(Photo, 8)

尾部に向かって連続した体節を観察すると、消化管はなく、中程からの体節は虫卵が充滿してい

た。末節に近い体節と、消化管内容物から虫卵を取り出し、その大きさを計測して見ると、いずれも100 μ 前後と条虫卵としては大型の虫卵であった。

4) 分類と固定

胃壁に穿孔した線虫は頭部の形態的所見と虫卵からドロレス顎口虫 *Gnathostoma doloresi* と同定された。^{6,7,13)}

小腸寄生の大型線虫は形態学的所見と虫卵の構造から蛔虫の雄および雌と同定された。^{9,10)}

小腸寄生の条虫は、頭節に4つの吸盤があり、鉤を持たないこと、虫卵が100 μ m前後と大型なことから縮小条虫と考えられた。^{9,10,11)}

考 察

昭和61年から62年の狩猟期間に山口市近郊で捕獲された猪臓器中の寄生虫を調査する機会を得た。調査対象とした臓器は6頭分の肺、胃、小腸、大腸、腎臓および膀胱であった。これらの臓器を選んだ理由は、肺には肺虫、消化管には多種の寄生虫、腎臓には腎虫の寄生の可能性が考えられたためである。^{8,9,10,11,12,13,14)}

この他に寄生の多い臓器としては、肝臓があげられるが、肝臓、胆嚢、心臓は猪捕獲者によって他に利用されるため入手出来ず、調査の対象となり得なかった。

6頭中4頭の猪から多数のドロレス顎口虫を採取したが、この寄生虫は西日本の猪には濃厚に寄生することが知られており、文部省研究班の調査では山口県で捕獲した猪4例全頭に寄生を報告している。¹³⁾今回我々の成績でも幼若な2頭を除く4頭の胃壁に多数の寄生が見られたことは先の研究調査を支持するものである。

ドロレス顎口虫の発育環には2種の中間宿主が必要とされ第一中間宿主は淡水産のケンミジンコ第二中間宿主は、かつてはサンショウウオとされていたが、近年では第一中間宿主を餌とするイモリ、カエルなどの両生類が追加され、待機宿主としてアカマタなどのヘビ類が報告された。¹³⁾

これらの第二中間宿主と待機宿主を猪が捕食するのは夏の季節であるために、秋に生まれた幼若な2頭には感染がなかったものと考えられた。

ドロレス顎口虫の人体寄生例はまだ確認されていないが、宮崎^{7,13)}、赤羽²⁾、荒木^{2,3)}、村上¹⁴⁾

は人畜共通感染症「顎口虫症」として、他の顎口虫同様淡水魚などの中間宿主を介して、人体への寄生の可能性を示唆している。

小腸寄生の大型線虫は特徴のある虫体、虫卵の形態から蛔虫属 Genus *Ascaris* と同定した。蛔虫属には人蛔虫 *Ascaris lumbricoides* と豚蛔虫 *Ascaris suum* の2種類が存在するが、虫体の形態、卵ともに酷似しており、一般的には区別は不可能とされている。^{5,13)}このため今回採取した蛔虫とのみ同定するに止めたが、人蛔虫も豚蛔虫も発育史や感染経路は全く同じで、ヒト、ブタ、ウシ、ヤギ、ヒツジ、イヌにまで寄生する人畜共通の寄生虫として知られている。^{10,12,13,14)}

糞便に排出された蛔虫卵は4年にも及ぶ感染可能期間を持ち、¹⁵⁾発育した後第三期仔虫含仔虫卵として人の口に入る機会は、山野草に付着したり、野性動物や水によって運ばれ野菜を介してなど、色々と想像できる。特にヒトの蛔虫症が化学肥料を用いない野菜作りの再開などで再び増加の兆しが見える。¹³⁾とされる現状を考える時、ヒト以外の終宿・猪による蛔虫汚染にも注意が必要と考えられる。

小腸から採取した条虫は、頭節の形態的特徴と虫卵の大きさ、形態から縮小条虫と同定した。

縮小条虫の終宿主にはネズミ、ヒト、イヌ、ハムスターが、中間宿主には、ゴミムシダマシ、ノミゴキブリ、コクガなどの昆虫が確認されている。^{10,11,12,13,14)}ヒト寄生の場合、中間宿主となる昆虫はノミとコクガ類で、これら宿主中の擬糞尾虫を知らずに摂取することに依る¹³⁾との報告がある。このような感染経路から縮小条虫もドロレス顎口虫同様に、食品衛生・人畜共通寄生虫症予防の面から注意が必要と考えられる。

おわりに

昭和61年から62年の狩猟期間に、山口市近郊で捕獲された猪の臓器中から三種類の寄生虫ドロレス顎口虫、蛔虫、縮小条虫を採取した。

これら寄生虫は猪からヒトへ直接に感染するも

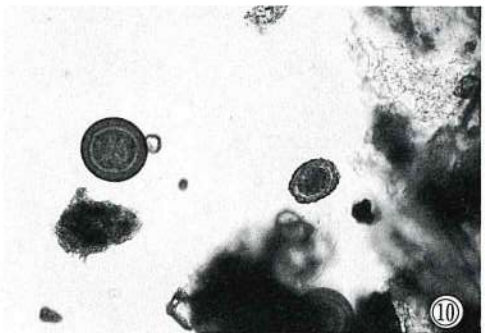
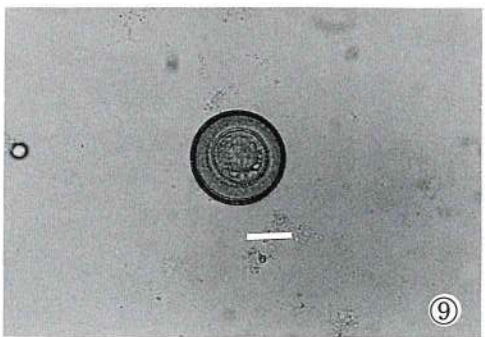
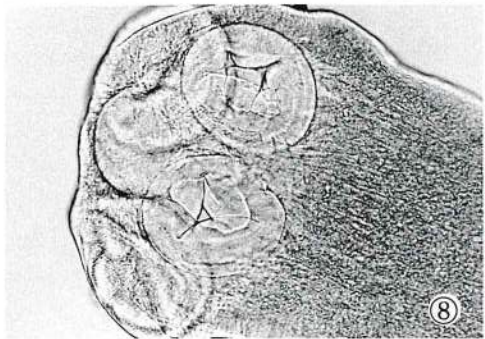
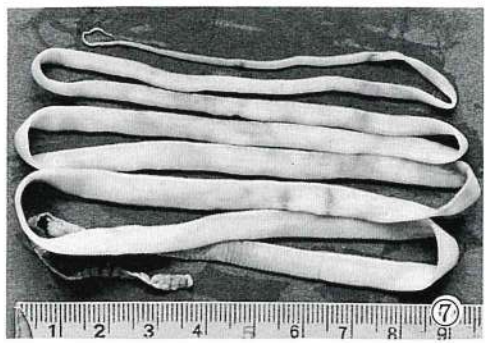
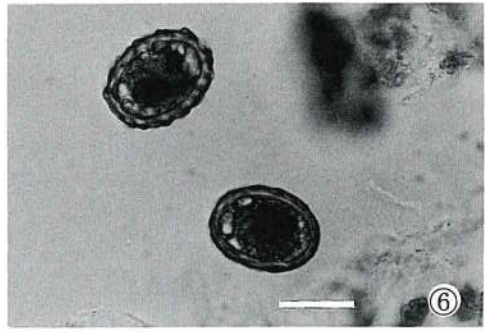
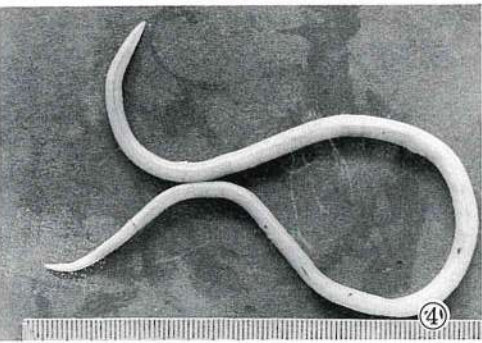
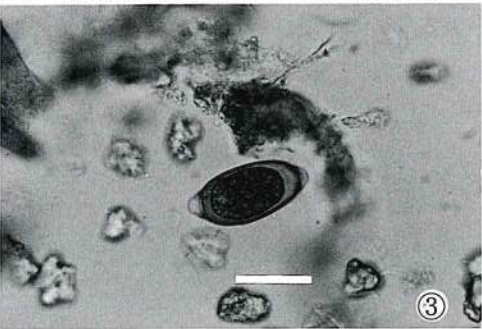
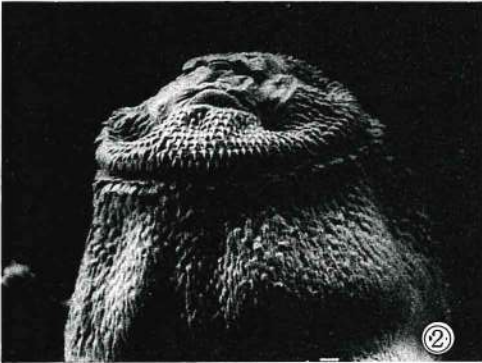
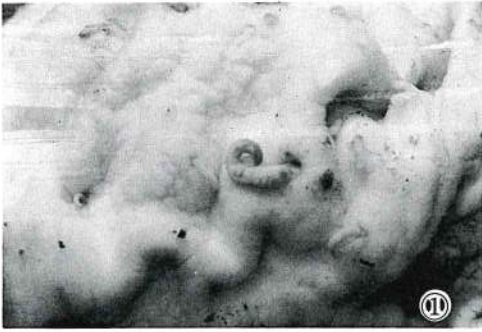
のではないが、山野草や野菜、中間宿主を経て感染する機会があるために、食品衛生・人畜共通寄生虫症予防の面から注意が必要と考えられた。

参考文献

- 1) 赤羽啓栄：顎口虫症，医学の歩み，129（13）：1001，昭和59年。
- 2) 荒木恒治：いわゆるゲテモノ生食により感染する寄生虫症，医学の歩み別冊メディカルトピックス4：70，1988。
- 3) 荒木恒治，高橋優三：人畜共通感染症，臨床獣医，1：56～63，1987。
- 4) 藤田紘一郎：新しい寄生虫病，医学のあゆみメディカルトピックス4，68，1988。
- 5) 石井洋一，波部重久，幡場良明：相査電子顕微鏡の世界，医学の歩み，88（9）：A439，昭和49年。
- 6) 宮本健司，白坂康郎：東京都小笠原諸島弟島のドロレス顎口虫，寄生虫学雑誌，27：（3）185～189，1979。
- 7) 宮崎一郎：顎口虫症，寄生虫雑誌，4：111～120，1955。
- 8) 石井俊雄，板垣博，上野計，大林正士：家畜寄生虫学実験実習，文永堂，昭和45年。
- 9) 板垣博：家畜寄生虫アトラス，医歯薬出版，昭和49年。
- 10) 板垣博，大石勇：新版家畜寄生虫学，朝倉書店，1984。
- 11) 板垣四郎，久米清治：家畜寄生虫病学，朝倉書店，昭和41年。
- 12) 獣医臨床寄生虫学編集委員会：獣医臨床寄生虫学，文永堂，昭和54年。
- 13) 宮崎一郎，藤幸治：人畜共通寄生虫症，九州大学出版会，1988。
- 14) 村上 一，勝部泰次，影井昇，丸山努：人畜共通伝染病，近代出版，1982。
- 15) 渡辺昇蔵：豚の寄生虫病，家畜衛生指導事業研修用テキストIII—5—4，日本獣医師会。

附 図 説 明

- Photo. 1 胃壁に穿孔したドロレス顎口虫。粘膜面より撮影。
- Photo. 2 ドロレス顎口虫の頭部。9列の鉤と小棘に被われている。スケールは50 μ m
- Photo. 3 ドロレス顎口虫卵。楕円形で両端に特徴のある膨らみが見られる。スケールは50 μ m。
- Photo. 4 小腸に寄生が見られた蛔虫。♀の虫体で尾部は伸びている。
- Photo. 5 小腸に寄生が見られた♂の蛔虫。♀よりも小型で尾端が巻いている。
- Photo. 6 蛔虫卵。厚い凹凸のある卵殻を持つ。スケールは50 μ m。
- Photo. 7 小腸寄生の条虫（縮小条虫）。偏平な体節の連続からなる。頭節は極めて小さい。
- Photo. 8 縮小条虫の頭部拡大写真。4つの吸盤と先端に膨らみがある。鉤は認められない。
- Photo. 9 縮小条虫卵。体節から取り出した虫卵。スケールは50 μ m。
- Photo. 10 消化管内容物中に見られた条虫卵と蛔虫卵。条虫卵は大型で100 μ m 前後の円形を呈する。



山口獣医学雑誌 投稿規定

1. 山口獣医学雑誌（以下、雑誌という）に関する原稿の取り扱い、この規定に拠る。
2. 原稿は2部〔正本1部、コピー1部（ゼロックス、リコピー等々）〕を学会事務局あて送付する。
3. 原稿は、編集委員において審査し、原則として、受付順に登載する。
4. 審査の結果、採用と認められた原稿は、雑誌の印刷発刊後においても、原則として著者へ返却しない。
5. 審査の結果、不採用と認められた原稿は、原則として、受付3か月以内に返却する。但しこの場合、不採用の理由を明らかにする義務を負わない。
6. 原稿は、原則として、刷り上がり6ページ（1ページ約2,000字）以内とし、当学会所定の原稿用紙（22字×44行）に記述する。原稿用紙は、申し出があれば、無償で分与する。
なお、制限紙数には、論文表題、著者名、所属機関名、図表、文献、写真など一切を含む。抄録は和文・欧文のいずれにおいても、制限紙数に含まれる。制限紙数を超過した分およびカラー写真については、原則として、著者実費負担とする。
7. 和文原稿は、現代かなづかい、平仮名、横書き、楷書で記述し、欧文抄録は刷り上がり1ページ以内とする。欧文（英文または独文）原稿は、厚手のタイプライター用紙にダブルスペースでタイプライティングするとともに、別に簡潔に要約した日本語抄録（刷り上がり1ページ以内）を添付する。
8. 図表並びに写真は、まとめて原稿の最後につけ、論文中に、それらを置く位置を明確に指定する。写真は原則として「手札判」以上の大きさとし、番号をつける場合は直接写真に記入せず台紙に位置と番号を記入する。必要に応じて、天地左右を指定する。
9. カラー写真をトリミングする場合はコピー（ゼロックス等々、白黒で可）について記入指定する。
10. 凸版の原図（図版、体温表など）は、必ず、墨汁、黒インキなどで青色方眼紙または白紙に明記する。凸版原図および写真の送付にあたっては、折・汚損に留意し、台紙に仮付し、その表面を硫酸紙、セロファン紙などで覆う。
11. 引用文献は、直接、本文に引用したものに限り、著者名、論文表題、登載誌、巻（号）、始頁～終頁、西暦年を明記し、原則としてアルファベット順に配列し、番号をつけ、下記の様式で記載する。特に句読点に注意し、イタリック字体は赤線のアンダーラインで指定する。

例 雑誌

和文： 5) 松本正弘・中村一夫：人および動物血液中の日本脳炎ウイルス中和抗体の分布と推移について。熱帯医学, 15 (6) : 272 ~ 285. 1975.

英文： 18) Lawrence J. E. and Clark, D. H. : The Lysis of Leptospire by Antiserum. Amer. J. of Trop. Med. Hyg., 24 (2) : 250 ~ 260. 1975.

単行本

和文： 7) 山村雄一・石坂公成：免疫化学概論, 2版：15～18, 朝倉書店, 東京, 1973.

英文： 15) Smith, H. A., Jones, T. C. and Hunt, R. D. : Veterinary Pathology. 4th ed. Lea & Febiger Pub., Philadelphia. U.S.A. 1972.

12. 外国人名、地名などは、原語のまま記述し、数字は算用数字、度量衡はメートル法に拠る。
13. 印刷の校正は編集委員が行う。但し、初校は著者が行うものとし、この場合、原則として、内容の訂正は認めない。
14. 別刷は、100部まで無償で贈呈する。それ以上の部数については、著者実費負担とする。必要部数については、初校（著者校正）のとき、原稿の右上端に朱書すること。

山口県獣医師会学会規則

- 第1条 学会は、山口県獣医師会定款第2条及び第3条の目的を達するため、学術研究業績発表事業を行い、山口県獣医学会と称する。
- 第2条 学会長は山口県獣医師会長とする。
- 第3条 会の公正円滑な運営を図るために学会運営委員会を設置する。
- 第4条 運営委員は16名以内とし、理事会に諮り会長これを委嘱し、任期は2か年とする。
- 第5条 学会は年1回以上開催する。
- 第6条 学会は機関誌「山口獣医学雑誌」を年1回以上発刊し、会員及び関係機関に配布、寄贈及び交換を行うものとする。
- 第7条 機関誌の編集は、別に定める「山口獣医学雑誌編集内規」による。
- 第8条 規則に定めない事項は運営委員会においてこれを決定する。
- 第9条 規則の改廃については理事会の議決を要する。

付 則

この規則は昭和54年（1979年）10月13日から実施する。

山口獣医学雑誌編集内規

- 第1条 雑誌は、原則として毎年8月に定期刊行する。
- 第2条 編集は獣医学、医学、生物学、公衆衛生学及び関連領域の総説、原著、短報、資料等で、会員の寄稿原稿及び学会の依頼原稿について行う。
- 第3条 学会長は、編集委員若干名を委嘱し、委員会を設置する。
- 第4条 学会長は、学会事務局に、発刊、配布、寄贈、交換、広告取得等の事務を担当させる。
- 第5条 委員の任期は2年とする。ただし再任を妨げない。
- 第6条 編集委員会
- (1) 委員会は、会長が必要に応じて招集する。
 - (2) 委員長は、委員の互選による。
 - (3) 委員会は、寄稿原稿の採否について審査する。
 - (4) 委員会は、発行部数を決定する。
- 第7条 内規に定めない事項は、編集委員会において決定する。
- 第8条 内規の改廃については、編集委員会及び学会運営委員会において決定する。

付 則

この内規は、昭和54年（1979年）10月13日から実施する。

山口県獣医師会関係事業および刊行物

事業概要

獣医学術の発達普及と獣医業務の公正円滑な発展を図り、地域社会の興産と公衆衛生の発達に寄与するとともに、獣医業倫理に基づく獣医師の学識、技術、教養、品性、等々の向上を図るための諸種の事業を行う。

学会・講習会・研修会

山口県獣医学会

1962年第1回開催、毎年1回開催、1990年現在第29回学会を終了

榎村 浩博士記念賞

1967年、榎村博士から寄贈された芳志を基金として設定された。この記念賞は、山口県獣医学会における優秀研究発表者へ授与される

講習会・研修会

臨床（大動物、小動物、鶏病）、公衆衛生等々の講習、研修会を県獣医師会、中国地区連合獣医師会、日本獣医師会、山口県、農林水産省、厚生省、等々の単独開催、共催、後援によって年5～6回実施

刊行物

山口県獣医師会会報

1961年6月創刊、毎月1回発行、現在（1990年11月）第354号を発刊。会報、公文、広報、雑報、随筆、消息等々を登載、県内会員および全国都道府県獣医師会へ配布

山口獣医学雑誌 The Yamaguchi Journal of Veterinary Medicine

1974年1月創刊、毎年1回発行、現在（1990年11月）第17号を発刊。邦文、英文、独文の総説、原著、等々、論文を登載。山口県獣医学会の機関誌として内外の学術誌と交換

山口獣医学雑誌	第17号	1990年
The Yamaguchi Journal of Veterinary Medicine	No. 17	1990
1990年11月25日印刷	1990年11月30日発行	

山口県獣医学会

学会事務局

山口県獣医師会館内

山口県吉敷郡小郡町下郷東蔵敷3-1080-3

郵便番号 754 電話 小郡 (08397) 2-1174番

印刷所

コロニー印刷 山口県防府市台道長沢 522番地

電話 防府 (0835) 32-0069番

(毎年1回発行)

THE YAMAGUCHI JOURNAL OF VETERINARY MEDICINE

No. 17 NOVEMBER 1990

CONTENTS

REVIEWS

- Mycobacterium paratuberculosis* and the Diseases caused by the Organism.
Yuichi YOKOMIZO 1~26
- A Trend in the Studies of Lyme Disease in Japan. — Bibliographical Reviews —
Zensaku YOSHII, Yoshifumi HIGASHI, Takayo HIGASHI and
Tamiko YOSHII 27~38

ORIGINAL ARTICLES

- Splanchnology of American Bison, Buffalo (*Bison bison*).
Takashi MAKITA, Eri KANAYA, Atsushi INOUE,
Tiga KONDO, Kazutoshi NAKAYASHIKI, Nobuaki SUGIURA,
Masafumi NIINA, Reiko KODAKA, Takashi ASAHINA,
Tadatoshi TANIGUCHI, Mutsumi KAWATA, Miho OHOUE,
Natsuki KOJIMA, Akitoshi NOZAKI, Masao YAMAMOTO, Tatsuyuki SUZUKI,
Satoshj KAGABU and Kouichi MAMBA 39~56
- A Proposal of an Idea into the Therapy of AIDS : Introduction of the Physical Treatment,
Especially on the Thermo -, Ultra Violet ray -, and Filtration - techniques with the Extracorporeal
Circulation System.
Zensaku YOSHII, Yoshifumi HIGASHI, Takayo HIGASHI, Tamiko YOSHII,
Kazuhiko WATANABE and Hidezo MAEDA 57~70
- Parasites from Gastrointestinal Tract of Wild Boars.
Kanji SHIRAMIZU, Yukio HARA and Masao ABU 71~76

ADDENDA

- Rules of Contribution to the Official Journal. 77
- Rule of the Association. 78
- Bylaw for the Arrangement of the Official Journal. 78
- Outline of the Enterprises and the Publications (*colophon page*)