

ISSN 0388-9335

山口獣医学雑誌

第 31 号
2004年12月

山口県獣医学会

THE YAMAGUCHI JOURNAL OF VETERINARY MEDICINE

No. 31

December 2004

THE
YAMAGUCHI PREFECTURAL ASSOCIATION
OF
VETERINARY MEDICINE

山 口 県 獣 医 学 会

編 集 委 員 会

網本 昭輝 井上 愛子 片山 淳
中間 實徳 富永 潔 山縣 宏*

(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、等々を掲載する。

原稿は、正確に書かれた日本語、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語抄録を添付すること。

原稿は、郵便番号 754-0002 山口県吉敷郡小郡町下郷東蔵敷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

Akiteru AMIMOTO Aiko INOWE Atsushi KATAYAMA
Sanenori NAKAMA Kiyoshi TOMINAGA Hiroshi YAMAGATA*

(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. This journal is an official publication not for public sale.

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.

The Yamaguchi Journal of Veterinary Medicine assumes no responsibility for statements made by authors or other contributors.

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, 1080-3, Higashikurashiki, Shimogo, Ogori Town, Yoshiki County, Yamaguchi Prefecture, 754 - 0002 Japan.

山口獣医学雑誌 第31号 2004年

The Yamaguchi Journal of Veterinary Medicine No.31 December 2004

目 次

総 説

世界における狂犬病とその他のリッサウイルス感染症の発生状況および狂犬病ウイルスの病原性に関する
最新の知見

源 宣之..... 1～10

病原性 *Yersinia* の進化と疫学

福島 博..... 11～36

症 例

アザチオプリンによる長期の赤血球産生抑制が認められた犬の一例

金子直樹・宇根 智・板本和仁・森本将弘・林 俊春・奥田 優・猪熊 壽..... 37～40

附 録

投稿規定..... 41

山口県獣医師会学会規則..... 42

山口獣医学雑誌編集内規..... 42

会関係事業・刊行物..... (奥付掲載ページ)

The table of contents in English may be found on the back cover.

総説

世界における狂犬病とその他のリッサウイルス感染症の発生状況 および狂犬病ウイルスの病原性に関する最新の知見

源 宣之*

〔受付：2004年11月10日〕

REVIEW

THE CURRENT TREND OF RABIES AND OTHER LYSSAVIRUS INFECTIONS, AND THE NOVEL INFORMATION ON THE PATHOGENICITY OF THE RABIES VIRUS

Nobuyuki MINAMOTO

*Laboratory of Zoonotic Diseases, Department of Veterinary Medicine, Faculty of Applied Biological Sciences,
Gifu University, 1-1 Yanagido, Gifu, 501-1193, Japan*

〔Received for publication : November 10, 2004〕

In this paper I present some information on rabies and other lyssavirus infections, diseases which Japan is greatly concerned about if brought into the country, and can cause panic in society if by any chance, an outbreak were to occur. As rabies has not been reported in Japan for nearly half a century, it has been relegated to the status of a forgotten infectious disease in this country. However, in the neighboring Asian countries, Africa, and America, the number of rabies cases has not decreased, but on the contrary, looks to be in an increasing trend. In Russia and the former Soviet Union countries (CIS countries) the number of rabies cases shows a yearly increase in recent years, thanks to the free flow of information. Between 30,000~50,000 fatal cases of rabies in both humans and animals are reported annually. It is thought, however, that the actual number might run up to hundreds of thousands. Japan, Taiwan, UK, Australia, and New Zealand are rabies-free countries. But they should be considered exceptions, rather than the norm. Due to the long lull during which rabies has not occurred in Japan, people tend to forget that the disease can infect all mammals including humans, with a mortality rate of 100% after manifestation of debilitating nervous symptoms, and that it is one of the most dangerous zoonotic viral diseases on earth.

I also describe the novel information on the pathogenicity of the rabies virus advanced by establishment of reverse genetics systems in mononegaviruses.

はじめに

狂犬病は、狂犬病ウイルスの主に咬傷からの感染によって起こる人獣共通感染症で、人では恐水症とも呼ばれている。発病した場合、重篤な神経症状を伴ってほぼ100%死亡する極めて悲惨かつ危険な疾病である。本病は紀元前23世紀頃より既に人類に知られていたが^{2, 30, 33)}、多くの急性感染症の発生が減少した今日においても、世界におけるその発生状況は旧西欧各国を除いてここ数十年大きな変化はない。日本では1957年を最後に本病の根絶に成功したが、アジア各国を含めた世界の発生状況には憂慮すべきものがあり、我が国の防疫対策はおろそかに出来ない。

* 岐阜大学応用生物科学部 獣医学講座 人獣共通感染症学分野 〒501-1193 岐阜市柳戸1-1
E-mail: minamoto@cc.gifu-u.ac.jp Tel & Fax: 058-293-2948

そこで、狂犬病および狂犬病と同じ症状で人や動物が死亡するリッサウイルス感染症の世界の発生状況並びにモノネガウイルスにおけるリバーシジェネテックス法の確立により急速に展開している狂犬病ウイルスの病原性に関する最新の知見を記述する。

狂犬病ウイルスとリッサウイルスの概要

狂犬病および狂犬病類似ウイルスはmononegavirales目、Rhabdoviridae科、*Lyssavirus*属、に分類される。ウイルスはエンベロープを保有し、幅75~80nm、長さ180nmの弾丸状の特異な形態をしている (Fig. 1)。

での症状や抗原・遺伝性状などの類似性から狂犬病関連(類似)ウイルスと呼ばれている。これらのウイルスはモコラを除き狂犬病ウイルスと血清学的に交差し、狂犬病ワクチンにより感染を防御することもできる。

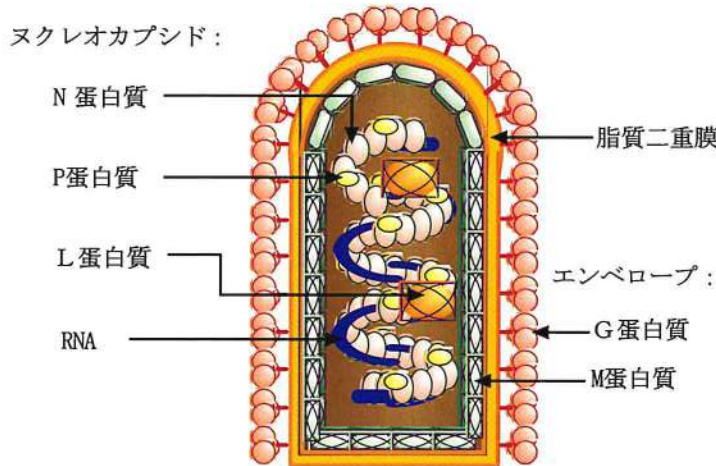


Fig. 1 狂犬病ウイルス粒子の構造

遺伝子はマイナス一本鎖のssRNAで、約12,000の塩基が3'-N-P(NS)-M-G-L-5'の順に並んでいる。ウイルスは二大別され自然感染動物から分離されるウイルスを街上毒 (street virus)、これをウサギや他の動物の脳組織で長期間連続継代を行い、潜伏期間の短縮と一定化、末梢感染性の減少などの性状の変化した株を固定毒(fixed virus)という。固定毒は1880年代にPasteurによって確立され、現在も狂犬病ワクチンの開発やウイルスの基礎的研究に重要な働きをしている。リッサウイルス属には狂犬病ウイルスの他に6種のウイルスが含まれ、ラゴス・バットLagos bat、モコラMokola、ドーベンハーゲDuvenhageはアフリカで、EBL (European bat lyssa virus)1、EBL2は欧州各地で、ABL (Australian bat lyssa virus)はオーストラリアおよびパプアニューギニアで、それぞれ分離されている (Table 1)。それらのウイルスは感染したヒトや動物

Fig. 2には、N遺伝子の全塩基配列に基づくラブドウイルス科の系統樹を示す。系統樹からもラゴス・バット、モコラウイルスを除くリッサウイルスが狂犬病ウイルスと近縁なことが判る。リッサウイルス属にはこの他に昆虫から分離されるObodhiangやKotonkanウイルスも以前に分類されていたが、現在は未分類に区別されている²⁹⁾。

Fig. 3には現在日本の動物用狂犬病ワクチンに用いられているRC-HL株のゲノム構造を示すが、他の狂犬病ウイルスのゲノム構造も基本的に同じである。5種の構造蛋白質が各遺伝子にそれぞれコードされている。N蛋白質は5種のうちで最も大量に存在し、分子量が47-62kDで、複製されたRNAを保護すると共に転写酵素の働きを制御している。L蛋白質は分子量が220-240kDで、RNA依存性RNAポリメラーゼで転写並びに複製に関与している。P蛋白質は分子量20-30kDで、L蛋白質と共にポリメラーゼ活性を持ちN蛋白質のカプシド化を助ける。M蛋白質は分子量が20-30kDで、転写を制御し、ウイルス粒子形成に関与している¹⁰⁾。G蛋白質は分子量が65-90kDで、スパイクの形で粒子最外層に存在し、細胞レセプターと結合して粒子の細胞質内への侵入および病原性に関与する^{6, 10)}。また、中和抗体を誘導し、中和抗体の標的となる。ゲノム単独では非感染性であるが、ヌクレオカプシドは感染性である。

Table 1 リッサウイルス属の分類

遺伝子型	ウイルス	分離宿主	分布地域
1	狂犬病	全ての哺乳類	全世界
2	ラゴスバット	食果コウモリ	ナイジェリア 中央アフリカ 南アフリカ
3	モコラ	トガリネズミ 人、ネコ	ナイジェリア ジンバブエ
4	ドーベンハーゲ	人	南アフリカ
5	EBL1	食虫コウモリ	欧州
6	EBL2	食虫コウモリ	欧州
7	ABL	食果コウモリ	オーストラリア

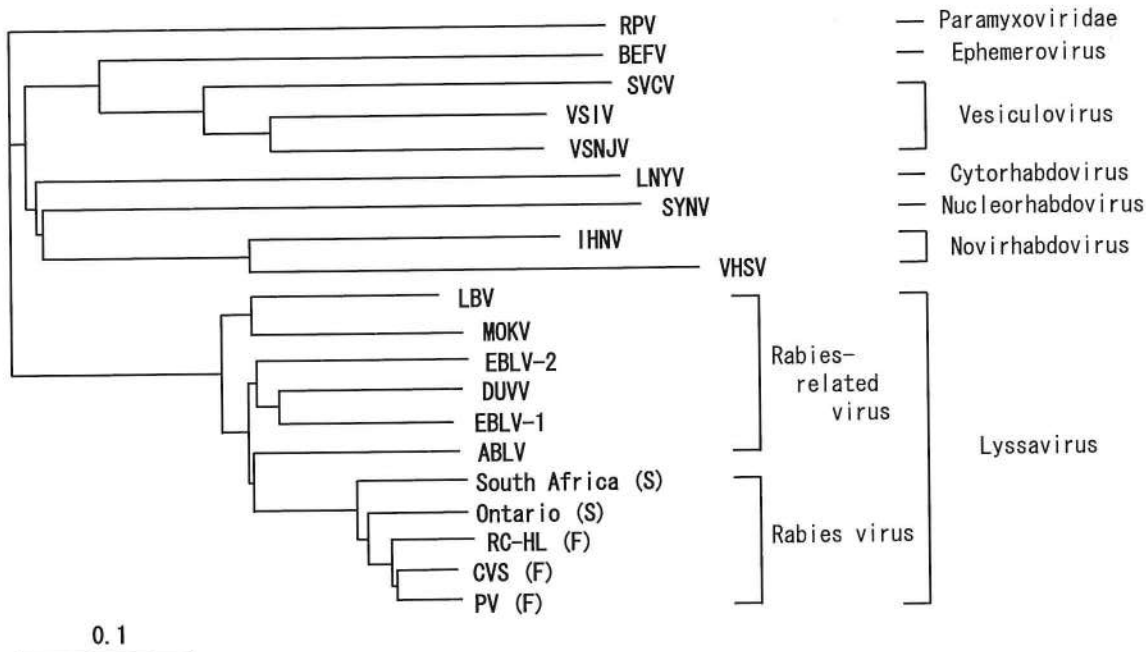


Fig. 2 ラブドウイルス科の系統樹

N遺伝子の全塩基配列を用いて作製した。
outgroupとしてパラミキソウイルス科の牛痘ウイルス (RPV) を置いた。
S: 街上毒、F: 固定毒

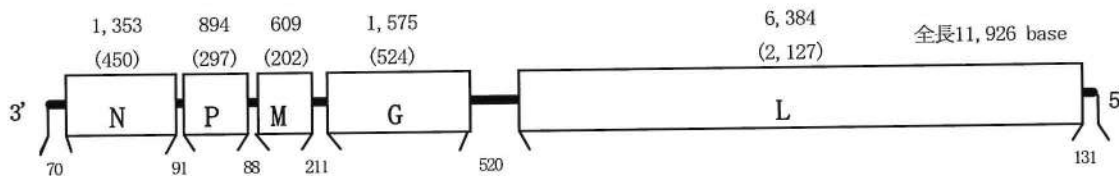


Fig. 3 狂犬病ウイルスのゲノム構造

日本の動物用ワクチン製造株であるRC-HL株の各遺伝子の塩基数。
()内は推定アミノ酸数

狂犬病およびリッサウイルス感染症の発生状況

Fig. 4にWarrellとWarrell²³⁾により示された世界の狂犬病およびリッサウイルス感染症の発生状況を示す。ヒトを含めて世界の感染症の発生状況を正確な数値で表した報告は極めて少ない。なかでも狂犬病の発生状況をまとめることは、犬・猫や家畜のみならず野生動物の間で感染環が維持されている地域が多く、難しい。WHOやOIEなどの刊行物およびインターネット (例えばRABNET)²⁴⁾、ヨーロッパ地域での狂犬病サーベイランスレポート「Rabies Bulletin Europe」²⁵⁾あるいは世界各地の研究者達からの個人的な情報から総合的に判断すると、確実にこの10年間で1件の発生も報告されていない国は、わが国の外に北歐三国、ニュージーランドおよび太平洋上の島国にすぎない。イギリスおよびオーストラリアも真性の狂犬病は長い間発生して

いないが、1996年に狂犬病に類似したリッサウイルスが食果コウモリから相次いで分離されている。特に、100年間にわたり人の狂犬病の無かったオーストラリアでは、発病コウモリに咬まれた人が狂犬病と同じ症状で亡くなっており、注目されている²⁶⁾。

世界における現在の狂犬病の発生数は、毎年人で約33,000~35,000、動物で33,000~54,000と報告されている。しかし、これらのデータには中国、インド、バングラデッシュ、ナイジェリア、南アフリカ等多数の発生が考えられている国々からの正確な数値が含まれておらず、また、リッサウイルス感染症もヨーロッパを除き含まれていない。したがって、実際の発生はこれらの数倍から数十倍と推測される。このような状況下で、ヨーロッパ地域および米国では、狂犬病サーベイ

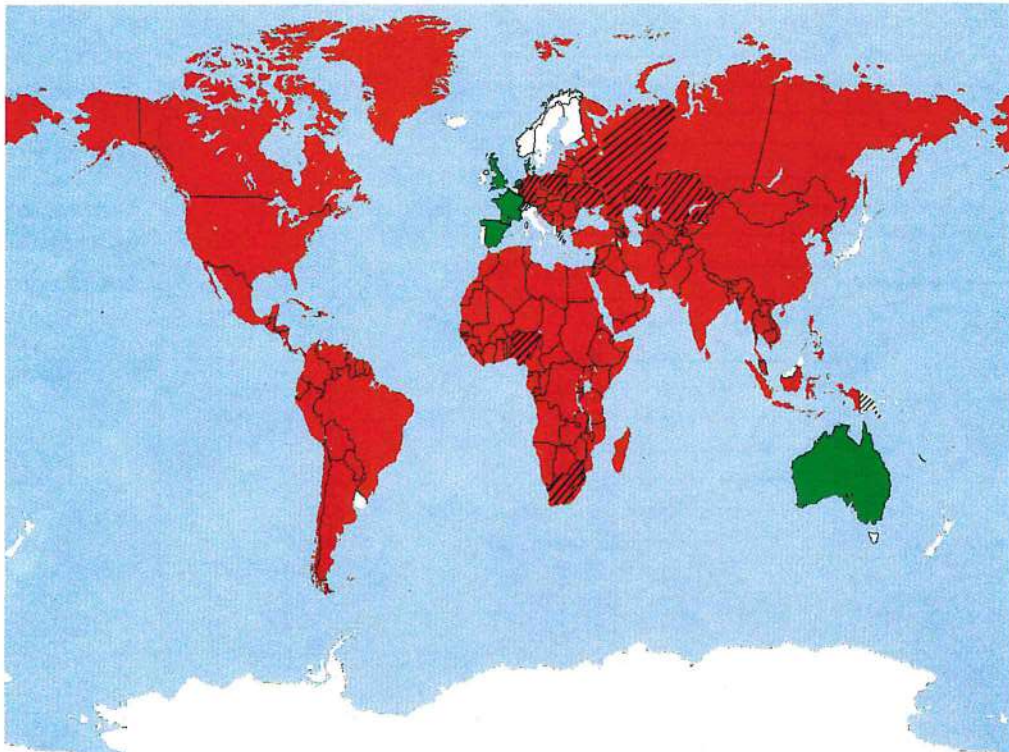


Fig. 4 狂犬病 (赤) とリッサウイルス感染症 (斜線と緑の地域) の発生地域 (文献32を一部改変)

ランスシステムが構築されており、比較的正確な発生数が報告されている。Table 2にはヨーロッパにおける過去25年間の年度別発生数を示した。この表から、以下のことが言える。①発生数は1992年から激減しているが、2000年より再び増加傾向にある。②野生動物による発生が60%~83%を占めている。③人の発生は

Table 2 ヨーロッパにおける狂犬病の発生状況

年 度	人	家畜	野生動物	合 計
1978	4	3,379	13,456	16,839
1979	4	3,468	13,348	16,820
1980	3	4,348	14,255	18,606
1981	2	4,788	14,759	19,549
1982	0	5,549	17,210	22,759
1983	0	4,860	17,530(1)	22,390
1984	1	4,661	18,956(1)	23,618
1985	1	3,858	15,185(11)	19,044
1986	1	3,588	13,560(122)	17,169
1987	1	2,858	13,831(140)	16,690
1988	3	2,933	13,142(53)	16,078
1989	7	5,073	17,536(41)	22,616
1990	17	5,503	15,524(40)	21,044
1991	1	4,194	12,284(15)	16,479
1992	12	2,703	8,360(14)	11,075
1993	8	2,381	6,994(18)	9,383
1994	7	2,160	6,652(8)	8,819
1995	10	2,274	5,850(6)	8,134
1996	8	2,677	5,395(16)	8,080
1997	12	1,626	3,438(25)	5,076
1998	4	2,313	3,933(32)	6,250
1999	5	2,317	4,269(42)	6,591
2000	9	2,276	5,870(33)	8,155
2001	12	3,537	6,886(39)	10,435
2002	7	3,967	6,077(25)	10,051

() ヨーロッパ・バット・リッサウイルス

Rabies Bulletin Europe より改変

比較的少ない。④毎年、食虫コウモリから狂犬病ウイルスに類似したEBLが分離されている。発生数の減少は、1986年にその兆候が既に認められていたが、東欧の大きな社会変革により、一時的に増加したものの、その後本格的に減少した。その原因は、主にイタリア、スイス、ドイツ、フランス等の旧西欧各国での減少である。これらの国々では、野生動物、中でもアカキツネの狂犬病対策として、スイスでは1978年より、ドイツ、フランスでは1983年より弱毒あるいは組換えワクチニアウイルス経口ワクチンの投与がヘリコプターを用いて始められており、その効果が現れたためである。1983年当時、イタリア、スイス、ドイツ(東西併せて)およびフランスでは、それぞれ年間448件、1,064件、9,160件、2,663件の発生があったが、2003年には前二カ国は0件、後二カ国は、それぞれ37件と2件にまで激減させている。一方、旧東欧各国、中でもベラルーシ、リトアニア、ウクライナ等の旧ソ連各国、ロシアおよび戦争で社会的混乱を引き起こしたクロアチアでは、多数の発生が持続しており、2003年にはこれらの国の合計が8,860件を超え、ヨーロッパの発生の80%以上を占めている。しかし、旧東欧のポーランド、チェコでは、徐々に経口ワクチン散布地域を広げており、それらの地域でも発生が減少し始めている。したがって、野生動物や放浪犬が本病の感染源となっている地域にとって、経口ワクチンの空中散布は極めて有効な対策と言える。今後、この方式は世界に広がるであろう。ヨーロッパ地域でもう一つ注目されることは、食虫コウモリからリッサウイルスのEBLが分離されることで

ある。以前からEBLと近縁なドーベンハーゲウイルスが南アフリカの人や食虫コウモリから分離されていたが、ヨーロッパでの起源は不明である。冒頭に述べたように、オーストラリアでもEBLに極めて類似したABLが土着の食果あるいは食虫コウモリより多数分離されており、最近パプアニューギニアのコウモリからも分離され、フィリピンではそれらに対する抗体を食果および食虫コウモリから検出している。リッサウイルスの世界的な分布と狂犬病ウイルスとの関係を調べることは、今後の狂犬病あるいはエマージング感染症の予防対策上重要である¹⁸⁾。

米国での狂犬病の発生状況は、1年遅れであるが、毎年 *J. Am. Vet. Med. Ass.* の12月号に報告されている¹⁹⁾。また、アメリカ疾病対策センター(CDC)のホームページ²⁰⁾の狂犬病部門を開くと、きれいな図として見ることが出来る。Fig. 5には米国での狂犬病の1955年から2002年までの発生状況を家畜と野生動物別に示した。発生数は、1960年代に家畜と野生動物とで逆転し、1980年代に増加に転じ、1990年代で一段と急増し、2002年には約8,000件を記録している。そのうち、93%が野生動物による発生である。野生動物の発生のうち、39%はアライグマで、次いでスカンク、コウモリ(主に食虫)、キツネである。それらの野生動物の発生地域は比較的限局しており、アライグマは東部地域、スカンクは主に中西部地域に分布している。興味あることに、各地域と動物内で、それぞれ同一の遺伝性状を保有したウイルスが流行している。すなわち、アライグマは単独、スカンクは3群、キツネは2群に別れ

る。アラスカとオンタリオ周辺でキツネから分離されるウイルスは、両地域が遠く離れているにもかかわらず、同じ遺伝性状を持っている。これは、1950年代に狩猟目的でアラスカからオンタリオ周辺に移送した北極キツネの中に狂犬病ウイルスに感染していたものが含まれていたためと考えられている。これらのデータは、同一地域で同種の動物間において、狂犬病ウイルスは長期間にわたりほとんど変異していないことを物語っている。このことから、ウイルスは潜伏期間中に抗体を産生していないか、抗体に感作されにくい生体内のどこかに潜んでいるものと思われるが、その潜伏場所は特定されていない。米国におけるコウモリからのウイルスは、ヨーロッパでのそれと異なり、真性の狂犬病ウイルスである。コウモリの場合、特定の地域を持たず、全米各地から分離されている。また、遺伝性状は少なくとも4群以上あることが判明している。これらの点から、コウモリ由来のウイルスが狂犬病の進化や変異に関係しているのかも知れない。他の興味ある点は、人の狂犬病とコウモリとの関連である。米国では、1990年以來2002年までに人の狂犬病は海外からの持ち込み(7件)を含めて合計36件発生している。そのうち27件(75%、国内のみでは93%)は食虫コウモリ由来ウイルスによることが判明している。人と食虫コウモリとの接触頻度がそれ程高いと思われぬのに何故人から分離されるのか、まだ答えはない。しかし、コウモリの狂犬病は年々増加しており、注意を要する動物である。なお、米国においても、経口組換えワクチンが条件付きながら1995年より野生動物に使

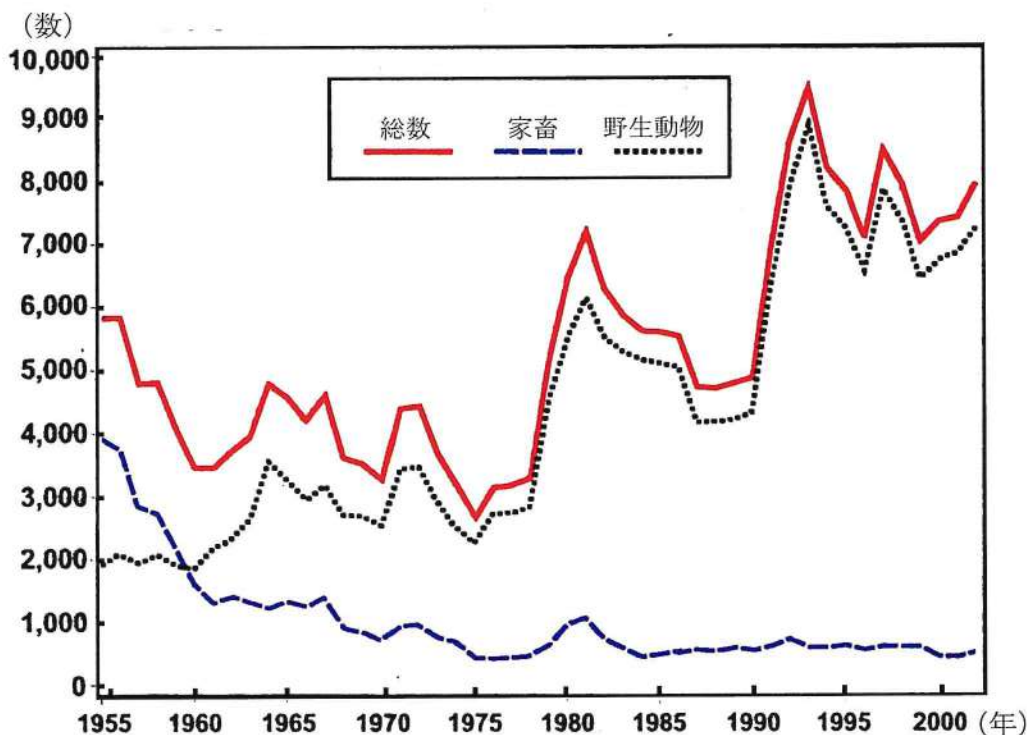


Fig. 5 米国における狂犬病の発生状況(1955-2002年) (文献13)

われ始めている。現時点では、発生数が減少しておらず明確な効果が現れていない。

アジア、アフリカ、中南米地域の発展途上国では犬が人や家畜に対する主な感染源動物で、多数の発生が推定されているが、実体は不明である。Table 3に2000年のアジア各国における狂犬病死亡者および咬まれた後のワクチン接種者の推定数を示した。インド、パキスタン、バングラデッシュ、ミャンマーなど極めて危険な状況にあることが判る。1984年に撲滅した韓国も1993年に北朝鮮との国境で再発し、2002年にはヒトを含めて77件に達している。中国も最近増加傾向にあり、2003年には約1,300人が死亡している。しかし、犬へのワクチン投与を強力に実施しているタイでは50~70件で、10年前に比べて約1/3~1/6に減らしている。しかし、首都のバンコク市内を含め、全土に多数の放浪犬がおり、それらへの経口ワクチン接種がさらなる発生減のカギを握っている。

わが国の狂犬病の発生状況を見ると、各種統計が整備された1897年以降、大まかに2回の流行時期がある(Fig. 6)。最初は1924年の合計3,524件をピークとし、約30年間流行が続いた時期で、次が1950年の976件をピークとする第二次大戦中およびその後の約10年間の時期である。最初の流行は、1922年に家畜伝染病予防法が改正され、1925年に犬への予防接種や放浪犬の捕獲などの対策が強力に推し進められた結果、その後10年間ではほぼ沈静化された。日本での最後の流行は、やはり1950年に狂犬病予防法が制定され、同様の犬対策が施された後、7年間で発生を皆無にしている。以上の事実は犬へのワクチン接種が狂犬病の予防に如何に

Table 3 アジア各国の狂犬病の発生件数 (2000年)

国名	死亡者数	暴露後ワクチン接種者
バングラデッシュ人民共和国	2,000	60,000
カンボディア王国	20	12,000
中華人民共和国	150-350	5,000,000
インド	30,000	1,500,000
インドネシア共和国	> 100	8,000
ラオス人民民主共和国	< 20	3,000
マレーシア	0	不明
ミャンマー連邦	500-1,000	5,000
ネパール王国	>100	25,000
パキスタン・イスラム共和国	2,000-5,000	69,000
フィリピン共和国	300-600	68,500
スリランカ民主社会主義共和国	100-120	80,000
タイ王国	50-70	200,000
ヴェトナム社会主義共和国	>100	600,000

(感染研、井上 智博士提供)

有効であるかを明白に物語っている。

以上の発生状況のデータから、犬にワクチンを積極的に投与している国では、確実に本病の発生を減少あるいは撲滅させている。また、野生動物が主な感染源となっている地域では、10年前までは本病の撲滅が不可能と考えられていたが、野生動物に経口ワクチンを散布することにより本病を激減させた。なかでもヨーロッパでの撲滅は、時間の問題になろうとしている。ただ、経口ワクチンの現在の散布方法では、アフリカ、ヨーロッパおよびオーストラリアでそれぞれ分離され

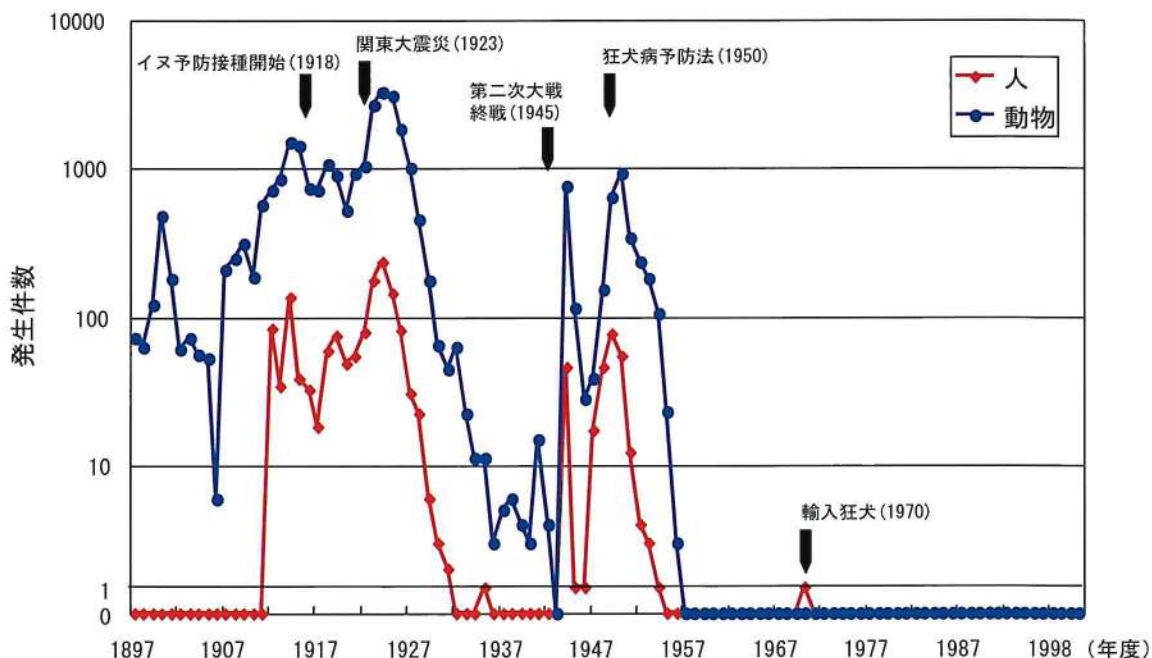


Fig. 6 日本における狂犬病の発生状況 (1897~2001年)

ているドーベンハーゲ、EBL、ABLなどのリッサウイルスの保有宿主である食虫・食果コウモリ並びにアメリカ大陸における狂犬病ウイルスを保有する食虫・吸血コウモリに効果を望めない。今後、陸生動物における狂犬病を減少あるいは撲滅させた地域では、この点

のワクチンの改良が必要である。一方、多くの発展途上国では、経済、宗教、社会慣習などの問題が狂犬病の発生に繋がっており、ヨーロッパのような減少は半分望めない。

狂犬病ウイルスの病原性に関する最新の知見

狂犬病ウイルスの本格的な研究はPasteurにより始められ、1950年代までに免疫に有効な様々なワクチンの開発、1970年代後半に狂犬病ウイルスの構造蛋白質に対するモノクローナル抗体の作出とそれらによる抗原解析、1980年代にウイルス遺伝子のクローニング等が他のウイルスより比較的早期に行われた²⁹⁾。しかし、本ウイルスの培養細胞での増殖効率が低かったことから *in vitro*での研究手段が限定され、その生物性状は他に比べて不明な点が多い。例えば、病原発現機構、病原変異、潜伏期間中のウイルスの動態、各種構造蛋白質の機能解析等である。

1994年にリバースジェネティック（逆遺伝学）の手法がmononegavirales目として始めて狂犬病ウイルスで確立された²⁷⁾。この手法は上記の問題を分子生物学的に解決する有力な手段であったことから、その後VSV、麻疹、センダイ、インフルエンザ等、種々のウイルスで確立され、それらのウイルスの複製機構や、構造蛋白質の機能解析に応用された²⁸⁾。ここではこの遺伝子操作系を用いた狂犬病ウイルスの病原性解析のうち、特に進展著しいG、MおよびP蛋白質に関して記述する。

この遺伝子操作系の確立により、様々な遺伝子欠損、組換え、挿入狂犬病ウイルスが作出され、それらの蛋白質の機能解析や新たなワクチンへの応用がなされている。G蛋白質の機能解析として、G蛋白質発現細胞を用いてG遺伝子欠損ウイルスを作出している。そのG遺伝子欠損ウイルス感染細胞からはスパイクレスウ

イルス粒子が遊離するが、その遊離効率はG蛋白質発現細胞で高い。この結果は、G蛋白質がウイルス粒子の出芽過程に必須ではないが、効率の良い出芽に必要なことを示す¹⁵⁾。狂犬病ウイルスの病原性は一般的にG蛋白質の構造と密接な関係にあることが知られている。G蛋白質333位のアミノ酸がアルギニンあるいはリジンの場合は成熟マウスに致死的な感染を起こす強毒型で、イソロイシンあるいはグルタミンの場合は起こさない弱毒型である^{5, 28)}。しかし、病原性が異なるにもかかわらず333位のアミノ酸が同じウイルス株も存在する^{18, 19)}。このことは、病原性を制御するアミノ酸がG蛋白質の他の部位あるいはG蛋白質以外にもあることを示唆している。この点を確かめるために、著者らは弱毒型で日本の動物用ワクチン製造株であるRC-HL株に強毒型でRC-HL株の親株である西ヶ原株のG遺伝子を組換えたキメラウイルスを作出した。RC-HL株の333位は強毒型の西ヶ原株と同じアミノ酸を持つ。キメラウイルスは成熟マウスに致死感染を起こし、西ヶ原株のG蛋白質が病原発現と密接な関係にあることを直接確認した。さらに、同様の系を用いて病原発現に関連する領域がG蛋白質の333位と異なる164-303位の領域にあり、なかでも242位のアラニン、255位のアスパラギン酸、268位のイソロイシンの3アミノ酸が致死感染に重要であることを明らかにした^{10, 31)}（未発表データ）（Fig. 7）。

このようなウイルス側の病原発現因子が宿主側の因

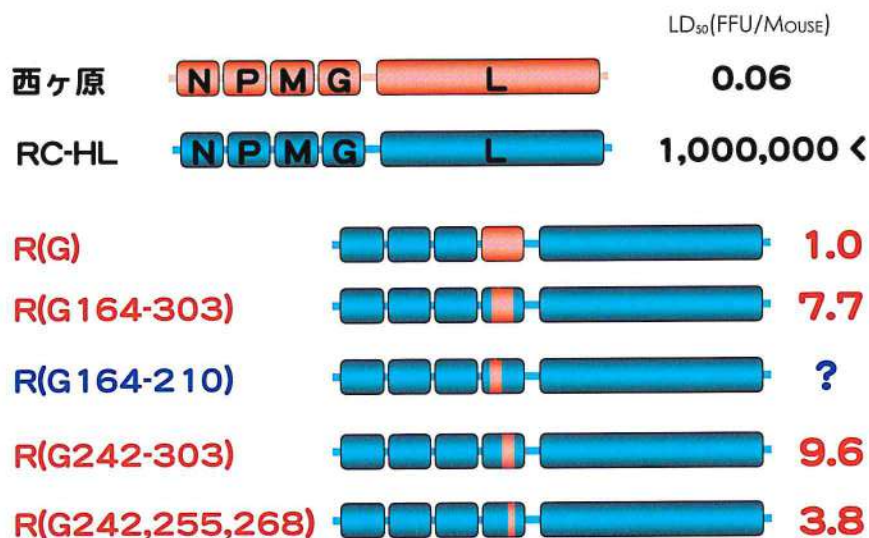


Fig. 7 狂犬病ウイルスの病原性に関するアミノ酸の特定

子とどのような相互作用により病気を起こすのかが研究途上にあり、アポトーシスとの関連性が注目されている。すなわち、狂犬病ウイルス感染細胞でアポトーシスが発現し、その発現は強毒型に比べて弱毒型のウイルス株で強くG蛋白質の発現量と一致する¹⁹⁾。これらの知見は、G遺伝子を二重に配置しG蛋白質が過剰に発現したウイルスでアポトーシスが增強されること⁶⁾、弱毒型ウイルスに強毒型ウイルスG遺伝子を組み込んだキメラウイルスでアポトーシスの発現が押さえられ、その逆では增強されることから裏付けられ²⁰⁾、少なくとも弱毒型ウイルスのG蛋白質が狂犬病ウイルスのアポトーシス発現に重要な役割を担っていることが示された。したがって、弱毒型ウイルス感染動物では感染神経細胞にアポトーシスを発現することにより宿主の免疫機能を活性化、引き続きウイルスの増殖を抑制し、致死感染から免れる。一方、強毒型ウイルス感染動物では、アポトーシスが起らず、大量のウイルスが増殖して致死感染を起こす。このような感染過程が狂犬病ウイルスの病態機構として推論されている。なお、G蛋白質の発現量の増加は強い免疫反応を誘導するため、これらの成果は画期的なワクチン開発にも繋がる²⁰⁾。

以上のように狂犬病ウイルスの病原発現にG蛋白質によるアポトーシスの誘導が重要な決定因子であることが報告されている一方で、感染細胞における弾丸状ウイルス粒子の形成や出芽およびウイルスRNA合成に重要な役割をしているM蛋白質^{7, 10)}がCaspase-8を介してアポトーシスを誘導するとの報告もある¹⁹⁾。私達も培養細胞にアポトーシスの起こりにくい強毒型の西ヶ原株と明瞭なアポトーシスを起こす弱毒型のRC-HL株とで、5つの遺伝子をそれぞれ単独で入れ替えたキメラウイルスを作出しアポトーシスの発現を確認し

たところ、RC-HL株のM蛋白質を産生する感染細胞のみでアポトーシスが発現した。また、アポトーシスの発現はM蛋白質が単独で発現する細胞においても認められた。しかし、私達の実験系ではG蛋白質によるアポトーシスの発現は起こらなかった(未発表データ)。したがって、アポトーシス発現にGとM蛋白質のどちら、あるいは両方が関わっているかは今後の課題である。

ウイルスRNAの転写や複製を制御するP蛋白質は細胞由来のDynein light chain(LC8)と結合し、ウイルスの末梢から中枢神経組織への軸索内移送に係わっており、LC-8と結合する領域を欠損させたウイルスでは中枢神経組織への移送が制限されることが明らかにされている¹⁷⁾。これは病原発現機構あるいは高度に安全な生ワクチンの開発として重要な所見である。また最近、P遺伝子欠損ウイルスが作出された。このウイルスは、培養細胞でほとんど増殖せず、脳内接種された哺乳動物はまったく症状を示さず生残した。さらにP遺伝子欠損ウイルスで免疫されたマウスは既存のワクチンと同様な血中中和抗体を産生すると共にウイルスの攻撃に耐過し、狂犬病の生ワクチンとして有望なことを明らかにしている²⁰⁾。

リバースジェネテックス法は、確立当初T7RNAポリメラーゼの供給に組換えワクチニアウイルスを使っていたが、このウイルスの持つ強い細胞毒性によりゲノム改変ウイルスの回収をきわめて難しいものにしていった。その後、この問題を解決するワクチニアフリーの系が確立し、様々な遺伝子欠損、組換え、点変異等を施したゲノムを保持した狂犬病ウイルスの作出が容易になった。これらの系を用いることにより狂犬病ウイルスの様々な機能解析がさらに進展するものと思われる^{9, 12)}。

おわりに

幸いなことに、わが国は約半世紀にわたり狂犬病を発生させていない世界でも極めて稀な国と言える。しかし、一方ではこの危険な人獣共通感染症をまったく忘れてしまい、本病の発生している国に出かけた際、素性の不明な動物に注意をすることなく近づいたり、咬まれた場合においても何の手当もしない人々が増加しているのも事実である。

万一、わが国に狂犬病ウイルスが侵入した場合、これまでにない大きな社会不安を起こすことが必至である。それに備えて本年度中に犬等の検疫制度が改正されようとしている。この改正により、輸入される犬に本ウイルスに対する抗体検査が義務付けられると共に、原則的に野生動物の輸入が禁止になることから、海外からのウイルス侵入の可能性は大幅に減弱されるものと期待している。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、貴重な資料を提供していただいた井上 智博士(国立感染症研究所)に謝意を表します。我々の研究成果は、岐阜大学応用生物科学部 獣医学講座 人獣共通感染症学研究室(旧農学部 獣医学科 獣医公衆衛生学講座)諸兄によってなされたことを記し、お礼申し上げます。

文 献

- 1) Arguin PM, Murray-Lillibridge K, Miranda MEG, Smith JS, Calaor AB, Rupprecht E. : Serologic evidence of Lyssavirus infections among bats, the Philippines. *Emerg. Infect. Dis.*, 8: 258-262, 2002.
- 2) Beran GW.: Rabies and infections by rabies-related viruses. Handbook Series in Zoonoses. Section B Viral Zoonoses Vol. 2. Beran GW. Ed., CRC Press, Florida. 1981.
- 3) CDCホームページ : <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/rabies/>
- 4) Childs JE.: Epidemiology Rabies. Jackson AC, Wunner WH. eds., Academic Press, Amsterdam. 2002.
- 5) Dietzschold B, Wunner WH, Wikor TJ, Lopes AD, Lafon M, Smith CL, Koprowski H.: Characterization of an antigenic determinant of the glycoprotein that correlates with pathogenicity of rabies virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80: 70-74, 1983.
- 6) Faber M, Pulmanusahakul R, Hodawadekar SS, Spitsin S, McGettigan JP, Schnell MJ, Dietzschold B.: Overexpression of the rabies virus glycoprotein results in enhancement of apoptosis and antiviral immune response. *J. Virol.*, 76: 3374-3381, 2002.
- 7) Finke S, Conzelmann KK.: Dissociation of rabies virus matrix protein functions in regulation of viral RNA synthesis and virus assembly. *J. Virol.*, 77: 12074-12082, 2003.
- 8) Fools AR, Brookes SM, Johnson N, McElhinney LM, Hutson AM.: European bat lyssaviruses: an emerging zoonosis. *Epidemiol. Infect.*, 131: 1029-1039, 2003.
- 9) Inoue K, Shoji Y, Kurane I, Iijima T, Sakai T, Morimoto K.: An improved method for recovering rabies virus from cloned cDNA. *J. Virol. Methods* 107: 229-236, 2003.
- 10) Ito N, Takayama M, Yamada K, Sugiyama M, Minamoto N.: Rescue of rabies virus from cloned cDNA and identification of the pathogenicity-related gene: glycoprotein gene is associated with virulence for adult mice. *J. Virol.*, 75: 9121-9128, 2001.
- 11) Ito N, Sugiyama M, Masubuchi K, Mori Y, Minamoto N. : A comparison of complete genome sequences of the attenuated RC-HL strain of rabies virus used for production of animal vaccine in Japan, and the parental Nishigahara strain. *Microbiol. Immunol.*, 45: 51-58. 2001.
- 12) Ito N, Kakemizu M, Ito KA, Yamamoto A, Yshida Y, Sugiyama M, Minamoto N.: Improved recovery of rabies virus from cloned cDNA using a Vaccinia virus-free reverse genetics system. *Microbiol. Immunol.*, 47: 613-617, 2003.
- 13) Kassis R, Larrous F, Estaquier J, Bourhy H.: Lyssavirus matrix protein induces apoptosis by a TRAIL-dependent mechanism involving caspase-8 activation. *J. Virol.*, 78: 6543-6555, 2004.
- 14) Krebs JW, Wheeling JT, Childs JE.: Rabies surveillance in the United States during 2002. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 223: 1736 - 1748, 2003.
- 15) Mebatsion T, Konig M, Conzelmann KK.: Budding of rabies virus particles in the absence of the spike glycoprotein. *Cell* 84: 941-951, 1996.
- 16) Mebatsion T, Weiland F, Conzelmann KK.: Matrix protein of rabies virus is responsible for the assembly and budding of bullet-shaped particles and interacts with the transmembrane spike glycoprotein G. *J. Virol.*, 73: 242-250, 1999.
- 17) Mebatsion T.: Extensive attenuation of rabies virus by simultaneously modifying the dynein light chain binding site in the P protein and replacing Arg333 in the G protein. *J. Virol.*, 75: 11496-11502, 2001.
- 18) Morimoto K, Hooper DC, Carbaugh H, Fu ZF, Koprowski H.: Rabies virus quasispecies: implications for pathogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95: 3152-3156, 1998.
- 19) Morimoto K, Hooper DC, Spitsin S, Koprowski H, Dietzschold B. : Pathogenicity of different rabies virus variants inversely correlates with apoptosis and rabies virus glycoprotein expression in infected primary neuron cultures. *J. Virol.*, 73: 510-518, 1999.
- 20) Morimoto K, McGettigan JP, Foley HD, Hooper DC, Dietzschold B, Schnell MJ.: Genetic engineering of live rabies vaccines. *Vaccine* 19: 3543-3551, 2001.
- 21) Neumann G, Whitt M A, Kawaoka Y. : A decade after the generation of a negative-sense RNA virus from cloned cDNA- what have we learned? *J. Gen. Virol.*, 83: 2635-2662, 2002.
- 22) Prehaud C, Dietzschold B, Lafon M. (2003): Glycoprotein of nonpathogenic viruses is a key determinant of

- human cell apoptosis. *J. Virol.*, 77: 10537-10547, 2003.
- 23) Rabies Bulletin Europeホームページ : <http://www.who-rabies-bulletin.org/>.
- 24) RABNETホームページ : <http://oms2.b3e.jussieu.fr/rabnet/>
- 25) Regenmortel M. H. V. V. *et al.*, : Virus Taxonomy Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Academic Press, San Diego, *et al.* 2000.
- 26) Rupprecht CE, Hanlon C A, Hemachudha T.: Rabies re-examined. *Lancet Infect. Dis.*, 2: 327-343, 2002.
- 27) Schnell MJ, Mebatsion T, Conzelmann KK.: Infectious rabies viruses from cloned cDNA. *EMBO J.*, 13: 4195-4203, 1994.
- 28) Seif I, Coulon P, rollin PE, Flamand A.: Rabies virulence: effect on pathogenicity and sequence characterization of rabies virus mutations affecting antigenic site III of the glycoprotein. *J. Virol.*, 53: 926-934, 1985.
- 29) Shoji Y, Inoue S, Nakamichi K, Kurane I, Sakai T, Morimoto K.: Generation and characterization of P gene-deficient rabies virus. *Virology* 318: 295-305, 2004.
- 30) Steele JH, Fernandez PJ.: History of rabies and global. 1991, The Natural History of Rabies. Baer, G. M. ed., CRC Press, Boca Raton, Ann Arbor & Boston
- 31) Takayama-Ito M, Ito N, Yamada K, Minamoto N, Sugiyama M.: Region at amino acids 164 to 303 of the rabies virus glycoprotein plays an important role in pathogenicity for adult mice. *J. Neurovirol.*, 10: 131-135 , 2004.
- 32) Warrell MJ, Warrell DA.: Rabies and other lyssavirus diseases. *Lancet* 363: 959-969, 2004.
- 33) Wiktor TJ.: Historical aspects of rabies treatment. 1985, World's Debt to Pasteur. Koprowski H. Plotkin SA eds., Alan R. Liss Inc., New York.

総 説

病原性 *Yersinia* の進化と疫学

福 島 博*

〔受付：2004年10月15日〕

REVIEW

EVOLUTION AND EPIDEMIOLOGY OF PATHOGENIC *YERSINIA*

Hiroshi FUKUSHIMA

Shimane Prefectural Institute of Public Health and Environmental Science

Nishihamasada 582-1, Matsue-shi, Shimane-ken, 690-0122 Japan.

〔Received for publication : October 15, 2004〕

Human pathogenic *Yersinia* species belongs to *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis* and *Yersinia pestis*. Recently by using two clock rates *E. coli* was calibrated, and it was established that the *Yersinia* common ancestor (nonpathogenic *Yersinia*) arose 0.42 to 1.87 million years ago, and that *Y. enterocolitica* and *Y. pseudotuberculosis* diverged 41 to 186 million years ago. The same analysis established that *Y. pestis* is a clone which emerged from *Y. pseudotuberculosis* very recently, i. e., within the last 1,500 to 20,000 years. The three currently existing pathogenic *Yersinia* species can be separated into two clearly distinct groups based on their clinical and epidemiological features : *Y. enterocolitica* and *Y. pseudotuberculosis* on one hand, and *Y. pestis* on the other. The drastically different modes of transmission, clinical symptoms, and outcomes were observed between these two groups, and also between *Y. enterocolitica* and *Y. pseudotuberculosis*. The differences of pathogenicity, reservoir, modes of transmission and history of evolution among these three species influenced their epidemiological features, which were also influenced by the cross protectivity by V antigen. *Y. enterocolitica*, which is classified into low pathogenicity, is prevalent mainly among domestic animals and can be transported by the trade of food, such as pork, around the world. *Y. pseudotuberculosis* and *Y. enterocolitica* serotype 0:8, which have high pathogenicity, are prevalent mainly among wild animals. They might have been transported to Japan from the Asian Continent by the migration of infected wild animals due to the change of climate in the ice age. Three pandemic waves of plague were caused by different biovar of *Y. pestis*. The spread of plague in the first and the second waves could have been brought about by trade and travel from the focal areas of *Y. pestis*. The third pandemic wave could have resulted from the marine transportation of *Y. pestis*-infected rodents at the end of the 19th century. This review will endeavor to explain the relationships between evolution and epidemiology among the three pathogenic species of *Yersinia*.

* 島根県保健環境科学研究所 保健科学部 〒690-0122 松江市西浜佐陀町582-1
E-mail hokanken@pref.shimane.lg.jp TEL0852-36-8181 FAX0852-36-8171

1. はじめに

地球上に出現した腸内細菌科の共通祖先菌から*Escherichia coli*と*Salmonella enterica*の共通の祖先が分化したのは地球上へ原始的哺乳類が出現した1億4000万年前の白亜紀と推測されている¹²⁰。近年、ペスト菌 (*Yersinia pestis*)と仮性結核菌 (*Y. pseudotuberculosis*), *Y. enterocolitrica*のhouse-keeping gene (細胞の生存に必須のタンパク質の遺伝子で、細胞の分化に関係なく、どの細胞でも常に発現している遺伝子)のMLST (multilocus sequence typing)と分子時計解析により*Yersinia*属のうちヒトに対し病原性を持つ3菌種の進化の過程が比較解析された²⁾。それによると、*Yersinia*属の祖先は*E. coli*と*Salmonella*とほぼ同じ時期の4100万年～1億8600万年前に腸内細菌科から分化し地球上に存在したものと推測されている。*Y. enterocolitrica*と*Y. pseudotuberculosis*の祖先は42万年～187万年前の第四紀に分化した後、それぞれ病原性*Y. enterocolitrica*と*Y. pseudotuberculosis* (*Y. pestis*を含む)の共通の祖先となる菌群への進化の道をたどった。*Y. pestis*が*Y. pseudotuberculosis*から分化した時期は意外と遅く氷河期の最後の時期にあたる2万年前と第1次ペストパンデミーでペストの存在が初めて確認された1500年前との間であったろうと推測されている。これは哺乳動物の腸管に定着する*Y. pseudotuberculosis*がノミの腸管に定着できる能力などを獲得し²³⁾、*Y. pestis*までに進化するのに長い道のりを必要としたことを示している。

現在、*Yersinia*属には病原性菌種の*Y. pestis*, *Y. pseudotuberculosis*¹⁶⁸⁾, *Y. enterocolitrica*³²⁾と非病原性菌種の*Y. intermedia*²⁰⁾と*Y. frederiksenii*¹⁶⁶⁾, *Y. kristensenii*¹⁶⁵⁾, *Y. aldovae*¹⁴⁾, *Y. rohdei*⁶⁾, *Y. bercovieri*, *Y. mollaretii*¹⁷¹⁾の真の*Yersinia*属10菌種とサケ科魚類に病原性を持ち*Yersinia*属に分類すべきか論争されている*Y. ruckeri*が含まれている³¹⁾。これまでの*Yersinia*属に関する総説では病原性を持つ3菌種について個々に紹介されてきた。しかし、*Yersinia*の進化の過程において菌種の生化学的性状と病原性状さらには進化の過程で宿主となった保菌動物とはそれぞれ密接な関係がある。また、病原性3菌種は病原性プラスミドのLcrV遺伝子(かつてV抗原と呼ばれた)にコードされた感染防御抗原により再感染が阻止され¹³⁰⁾、自然界においては病原性3菌種のうち1菌種が多く分布している動物や地域では他の2菌種はほとんど分布していない^{7, 118)}。病原性3菌種は保菌動物や地域を限定し、あたかも“棲み分け”をしているかのように分布している。このような理由から、*Yersinia*の疫学の解析には病原性3菌種を切り離して論ずることは難しい。ここでは非病原性*Yersinia*をも含めた*Yersinia*属の疫学を最近の知見を含め概説してみたい。

2. 歴史

1) *Y. pestis*

最も重要な*Yersinia*感染症はペストであり、古くから知られていた感染症のうちの一つである。Mollaret¹¹³⁾はペストの生誕地の一つとしてヒマラヤを挙げ、ペストの歴史を下記のように述べている。ペストの流行はすでに紀元前281～341年に中国で記載され、ヨーロッパでは3次にわたるペストの大流行(パンデミー)があったが、541～767年の第1次パンデミー(Justinian plague)はアフリカ東部と中部を起源とする古典型(Antiqua)がエジプト、ペルシャを経てスペイン、イタリア等の地中海地域からパレスチナ、チュニジアに到達したが、ノネズミが少なかったことから後背地へは伝播しなかった。東部及び中部アフリカでは今でも古典型が分布している。その後、600年間はヨーロッパにはペストの流行はなかったが、ペストの流行は3波に分かれ世界を席捲した。東部では中国、蒙古で流行し、中国ではペストか飢餓によるかは定かではないが、12世紀末に1億2,300万人あった人口が1381年には6,000万人に半減したと記録されている。南進してはインド南部へ、西進しては西トルキスタン、ウズベキスタン、カザグスタンを経て14世紀半ばに黒海沿岸にまで到達した地中海型(Medievalis)がヨーロッパ

に伝播し、ペスト第2次パンデミーの幕が切って落とされた。コンスタンチノーブルからシシリー、ジェノア、マルセーユへと伝播したペストは瞬く間にヨーロッパ大陸を北上し、4年のうちにウラル地方まで到達した。犠牲者がヨーロッパの人口の三分の一の2,500万人にも達したのは、げっ歯類の媒介を必要としないヒトからヒトへ急速に直接伝播する肺ペストとして流行したことによるものであった。ヨーロッパは18世紀まで近東から絶えず侵入するペストに脅かされたが、ペストは19世紀半ばにはヨーロッパへの入り口であるコンスタンチノーブルでも撲滅された。中央アジアでは今でも地中海型が分布している。

中国では1642年から1899年の2半世紀の間に東北地方から内蒙古、チベットにかけての内陸部と雲南省をはじめ17省にペストが流行し、犠牲者は144万人にも達した。17世紀から18世紀にはしばしば飢餓に襲われ、ペスト流行地の内陸部や雲南省から穀物が西・南西海岸地域へ輸送されることによりペストが拡散されることとなった。このようにして、雲南省は香港へのペストの病原巣として存続し、1894年に香港に達したペストは蒸気船により世界各地へ伝播され、第3次パンデミーの引金となった。この時、*Y. pestis*海洋型(Orientalis)は香港において北里柴三郎¹⁶⁰⁾とAlexander Yersin¹⁷⁰⁾によって発見された。この流行はペスト船として患者

や *Y. pestis* を保有するネズミ (ペスト鼠) をボンベイ、カルカット、東南アジア諸国、オーストラリア、マダガスカル、アフリカ南部、中南米、アメリカ合衆国、そしてわが国へと運び、オーストラリアとわが国を除く多くの国に定着し、ペスト病原巣を出現、残存させることとなった。Fig. 1に最近15年間に発生が報告された国と報告症例数を示すように、今でも世界からペストは根絶されていない。

わが国では第3次パンデミーの1890年に香港から長

崎に入港したアメリカ船籍の船内でペスト死者1名が発見され、以後1921年までに37隻のペスト船が長崎、門司、口ノ津、神戸、横浜に入港しペスト鼠の港湾都市への上陸を許した¹¹⁰⁾。1899年に神戸市での初めての患者が発生してから神戸・大阪を中心に、1926年の横浜市での最終発生までの28年間に患者数2,905人、内死亡者数2,420名、ペスト鼠24,528匹を数えたが、流行は港湾都市の周辺に限られ、日本全土へは拡大しなかった。

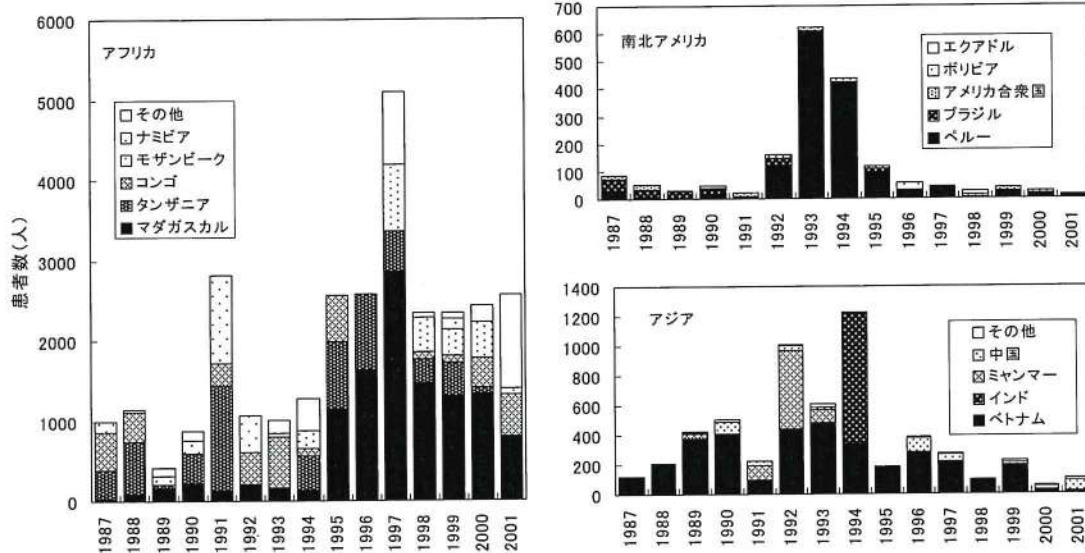


Fig. 1 過去15年間ににおけるペスト患者報告数 (Weekly Epidemiological Record, WHO, Plague)

2) *Y. pseudotuberculosis*

Y. pseudotuberculosis が分離されたのは *Y. pestis* よりも10年早く、1883年に Malassez & Vignat¹¹¹⁾ により結核性髄膜炎患者の膿をモルモットに接種し、その死体から偶発的に結核菌に似るが、それとは異なる球桿菌の集塊として発見された。この病原体はモルモットのみならず、他の野生動物にも感染することが次第に明らかにされていったが^{109, 110)}、ヒトの病原体としてはしばらくの間認識されなかった。本菌の発見から27年後の1910年に Albrecht⁹⁾ が少年の回盲部リンパ節から本菌を分離し、次いで1913年にわが国の Saisawa¹³⁷⁾ が敗血症による死亡例を報告したことにより、*Y. pseudotuberculosis* はヒトに感染することが確認された。この新しい腸管感染症はヨーロッパではしばらく注目されなかったが、40年後に腸間膜リンパ節炎の症例^{107, 113)} が多数報告されることにより、その重要性が認識されるようになった。

わが国では、1972年に *Y. enterocolitica* による集団発生が相次いで3件も発生したのを契機に、*Yersinia* 感染症に対する関心が高まった^{8, 179)}。その結果、*Y. pseudotuberculosis* による小児散発下痢症が報告されるようになり、回腸末端炎、下痢症などの腸管感染症、

敗血症さらには結節性紅斑など多彩な症状を引き起こすことが明らかにされた^{157, 158)}。感染は主に散発的にみられたが、1970年後半から未滅菌水や学校給食を原因とする大規模な集団感染事例が発生した⁶²⁾。臨床症状として、高熱の必発、軽度の下痢、嘔吐および右下腹部痛などの腹部症状のほかに、ヨーロッパの感染症では観察されない発疹、紅斑、莓舌、落屑などの全身症状を示した^{101, 102, 141, 142, 143)}。これを遡ること約50年前に、泉ら¹⁰⁴⁾により泉熱と呼ばれた発熱と発疹を主徴とする異型猩紅熱の発生があり、1951年までに総患者数4,751名にも及ぶ94事例の集団発生をみた¹¹⁾。この疾病はその後発生が減少したためにその病原が解明されないままに終わったが、岡山県での *Y. pseudotuberculosis* 集団感染事例との比較検討により、現在その原因は *Y. pseudotuberculosis* であったと考えられている¹⁴²⁾。同様の症状を示し極東猩紅熱症候群 (Far-East scarlet fever-like syndrome) と呼ばれた疾病が、1950年後半から1980年代にかけてロシアの極東地域で汚染野菜を原因とし集団発生していた¹⁵¹⁾。また、*Y. pseudotuberculosis* 感染症の多彩な症状は川崎病に類似し、その関連が議論されている^{8, 141)}。

3) *Y. enterocolitica*

*Y. enterocolitica*は1932年にアメリカとデンマークで腸炎患者から最初に分離され¹¹⁷⁾、1939年にはSchleifstein and Colman¹⁴⁰⁾によりアメリカ合衆国で小児の下痢症から分離された菌に対し、*Bacterium enterocolitum*と名づけられた。その後20年間それに似た菌は様々な菌名で報告されていたが、1964年にFrederiksen³²⁾により現在の菌種名が提案された。本菌による感染症は1940～50年代にはスイス、イギリス、フランス、1960年代に入りヨーロッパ諸国、1965年にアメリカ合衆国、1966年にカナダ、南アフリカ、1967年にベルギー領コンゴ、1969年にブラジル、1972年にわが国で報告されるようになり、瞬く間に世界中に拡散した¹¹⁸⁾。*Y. enterocolitica*感染症の増加の要因として低温保存された野菜などの喫食習慣の普及が指摘されている¹¹⁸⁾。

1970年代に入り*Y. enterocolitica*感染症に対する関心の高まりと、*Y. enterocolitica*の主な感染源である豚肉の増産と輸送技術の進歩による欧米からの豚肉の輸出により、ヨーロッパで流行した生物型4血清型O:3による感染症が世界中で報告されるようになった。わが国への豚肉の輸入は1968年に北アメリカ、1972年に北欧と台湾から始まり、1971年にはヒトの散発腸炎から生物型4血清型O:3が初めて分離された¹⁷⁷⁾。その後、小児下痢症からの分離報告が増加した^{34, 43, 50, 54, 62, 68, 112, 140)}。1980年代にはいと台湾からの豚肉輸入の増加に応じて、患者から分離される血清型は台湾に分布するVP反応陰性を示す生物型3(3VP⁻)血清型O:3で占められるようになった^{42, 43, 112, 140)}。1990年代に入るとVp反応陰性で白糖非発酵の生物型3(3VP⁻, S⁻)血清型O:3が分離されるようになった^{59, 56)}。また、1990年には北アメリカで敗血症の原因として恐れられている血清型O:8による感染症が青森県で確認され⁹³⁾、その後北陸、関東以東の東日本で多くの症例が報告されるようになった^{68, 97, 125, 138)}。

4) その他の7菌種

1964年にFrederiksen³²⁾により*Y. enterocolitica*の菌種名が提案されて以来、環境由来の菌株の中にはその生化学性状が*Y. enterocolitica*と異なるものがあり、それらを非定型*Y. enterocolitica*または*Y. enterocolitica*様菌株として分け活発な分類学的研究¹²⁹⁾が行われた結果、これらの菌株には少なくとも3菌類が含まれ、それらは*Y. intermedia*、*Y. frederiksenii*および*Y. kristensenii*として*Y. enterocolitica*から区別された。また、これらの他に上記菌種に該当しない性状を持つ菌群が*Y. aldovae*および*Y. rohdei*として追加された。*Y. enterocolitica*の病原性株は生物型1B、2および4に属していると考えられていたが、わが国においてVP反応陰性の生物型3、血清型O:3が臨床材料から分離され、生物型3Bと呼ばれた^{42, 46)}。Wautersら¹⁷⁰⁾はこの病原

性の生物型3Bと従来の非病原性の生物型3Aと3Bとの混乱を避けるために、新しく生物型6を提案したが、その後の分類学的研究により非病原性の生物型3Aを*Y. mollaretii*に、生物型3Bを*Y. bercovieri*と名付けた。このほかに、アメリカ合衆国でニジマスに“red mouth disease”という病名の病気を起こす*Y. ruckeri*が含まれているが、*Yersinia*属に分類すべきか論争されている²³⁾。

3. 菌の性状

1) 生化学的性状

*Yersinia*属は通性嫌気性で、芽胞および荚膜を形成しないグラム陰性の小桿菌(0.5～0.8×1～3 μm)である。37℃では運動しないが、30℃以下の培養では*Y. ruckeri*の一部と*Y. pestis*を除き周毛性鞭毛を形成し運動する。*Y. pestis*は運動性はない。酸化と発酵性の代謝機能を有し、至適発育温度は28～30℃である。主な生化学性状はTable 1に示すが、ブドウ糖とその他の糖を分解し酸を産生するが、ガスはほとんど産生しない。*Y. pestis*と*Y. pseudotuberculosis*を除く菌種はリシンとアルギニンを加水分解せず、オルニチンを加水分解する。*Y. pestis*は*Y. pseudotuberculosis*と遺伝学的には同一の菌種であるが、多くの生化学性状が異なる。3次にわたりヨーロッパを襲った*Y. pestis*は生化学性状により古典型(Antiqua, 硝酸塩還元, グリセロール分解)、地中海型(Medievalis, 硝酸塩非還元, グリセロール分解)、海洋型(Orientalis, 硝酸塩還元, グリセロール非分解)の3生物型に分けられるが、中国ではこれらの性状に加えラムノース、マルトース、アラビノース、メリビオース、キシロースの性状と色素吸着能(Pgm)、フェニルアラニン依存性(Phe)、ペスティシン1(Pst1)に対する感受性などで雲南省に分布する海洋型を含め17の生物型に分類されている⁸⁰⁾。この生物型は地理的分布、宿主動物、媒介動物および環境と密接な関係にあり、こうした関係は地理的、生物的環境における長期に亘る自然選択の結果と考えられている。*Y. pseudotuberculosis*はメリビオースを分解する病原株と分解しない弱または非病原株に分けられる^{83, 85, 121, 122, 156)}。*Y. enterocolitica*はエスクリンを加水分解する非病原性の生物型1Aと加水分解しない病原性の生物型1B～5に分けられる。生物型3のうちVP反応陰性株は生物型3 variant(3VP⁻)¹⁷¹⁾、VP反応及び白糖分解陰性株は生物型3VP⁻, S⁻、生物型4のうちオルニチン非加水分解株は4A、マルトース非分解株は4Bと型別されている^{42, 50)}。

2) 血清型

*Yersinia*属は菌種により抗原に多様性がある。*Y. enterocolitica*およびその類似菌種にはO抗原76種とH抗

Table 1 *Yersinia* の生化学的性状

テスト	<i>Y. intermedia</i>	<i>Y. frederiksenii</i>	<i>Y. kristensenii</i>	<i>Y. mollaretii</i>	<i>Y. bercovieri</i>	<i>Y. aldove</i>	<i>Y. rohdi</i>	<i>Y. enterocolitica</i> 生物型										<i>Y. pseudotuberculosis</i> 弱・非病原性	<i>Y. pestis</i>				
								1A	1B	2	3	3 VP ⁻ S ⁻	3 VP ⁻ S ⁻	4	4A	4B	5						
運動性 28°C	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
尿素	+	+	+	+/-	V	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Tween 80	+	+	V	-	-	V	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	NT	NT	NT	NT
エスクリン 24時間	+	V	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	V
ピラジナミダーゼ	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	NT
インドール	+	+	V	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
キシロース	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(+)	(+)	(+)	-	-	-	V	+	+	+	+	+	+
白糖	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+/-	+	+	-
ラムノース	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
メリビオース	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	V
VP反応	+	+/-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(+)	-	-	-
クエン酸 (Simmons)	+	V	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
マルトース																							
オルニチン																							
ソルボース																							
フコース																							
血清型								8, アメ リカ 株 注c	5,27 9	3	3	3	3	3	3	3	3	3	1,2,3	注a	注b	注c	

V=異なる反応, +/-=陰性になることもある, (+)=弱い陽性反応
 網掛け部分は重要な識別性状
 注a: 病原性株の血清型: 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 3, 4a, 4b, 5a, 5b, 6, 10, 15. 注b: 弱病原性株の血清型: 3, 非病原性株の血清型: 1c, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14
 注c: アメリカ株: 04, 32, 018, 013, 018, 020, 021

原44種が報告され¹⁷⁰⁾、ヒトに対し病原性を持つ主な血清型はO:3, O:5, 27, O:8, O:9であるが、アメリカ合衆国ではO:4, 32, O:13, O:18, O:20, O:21も報告されている¹⁸⁾。*Y. pseudotuberculosis*はO抗原15種とその亜型からなる21血清型に分類され、aからeまでのH抗原型別があるが、ヒトに対し病原性を持つ血清型は1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 3, 4a, 4b, 5a, 5b, 6, 10, 15である^{120, 161, 162)}。*Y. pestis*のリポ多糖体 (LPS) はrough型でO抗原を欠くために血清型別はない¹⁷⁰⁾。LPSはO抗原に対し特異的な糖を含んでおり、O抗原遺伝子はLPSの*hemH*遺伝子と*gsk*遺伝子の間に存在する14種の特異遺伝子群により規定され、これらの遺伝子群のPCR型別が報告されている¹⁸⁾。*Y. pestis*のO抗原遺伝子群もLPSの本領域に存在するが発現されない。しかし、その遺伝子配列は*Y. pseudotuberculosis*血清型 1bのそれと98.9%相同である¹⁴⁸⁾。

4. 病原性機序および病原因子

腸管病原性*Yersinia*の*Y. enterocolitica*および*Y. pseudotuberculosis*は発熱、腹痛、下痢などの症状を引き起

すが、腺ベストはリンパ腺腫、発熱、敗血症を引き起こす。病原性*Yersinia*による症状は*Yersinia*のリンパ組織への趨向性によるものであり、つぎのような病原性機序および病原因子によると理解されている。

腸管病原性*Yersinia*は経口的に感染し、小腸に達するとパイエル板のM (Microfold) 細胞へ接着、侵入し速やかにM細胞の基底膜に達する。*Y. enterocolitica*はパイエル板でマクロファージによる食菌と殺菌に抵抗、増殖し回腸末端炎を起すのに対し、*Y. pseudotuberculosis*は速やかに隣接の腸間膜リンパ節に運ばれ増殖し、腹痛の原因となるリンパ節炎を誘発する。病原性*Yersinia*はマクロファージによる取込みと殺菌を回避することができ、この抗食食作用が続く間は組織や血中で増殖する⁸⁹⁾。遺伝学的には接着と侵入の過程はInvasin, YadAに制御され、その受容体は食細胞に存在する。抗食食作用はYopE, Hに制御されている¹³⁸⁾。発疹などの全身症状の発現には*Yersinia pseudotuberculosis*外毒素 (YPM) が関与している^{1, 163)}。*Y. pestis*は感染ノミが吸血することにより皮膚から注入され、菌は吸血された部位の付属リンパ節に到達し、リンパ腺腫をおこす。

1) 病原因子

Table 2に示すように、病原株の染色体および70~75kbpの病原性プラスミドには病原性を発現する様々な病原遺伝子がコードされている¹³⁹⁾。*Y. pestis*はノミの中腸での生残と定着のためにフォスホリバーゼDをコードする110kbp⁹⁴⁾とプラスミノゲン・アクチベーターをコードする9.5kbp¹⁵⁰⁾のプラスミドを保有する。

① 染色体性の病原因子

①-1 InvasinおよびAil (Attachment-invasion locus)

InvasinおよびAilは*inv*および*ail*遺伝子によりコードされた上皮細胞への接着と侵入に関与する外膜蛋白である¹¹⁶⁾。

①-2 High-pathogenicity island (HPI)

Y. pestis, *Y. pseudotuberculosis*および*Y. enterocolitica*生物型1B血清型O:8は染色体にHPIを保有する強毒性*Yersinia*である。HPIの*fyuA*と*irp2*遺伝子は感染に必要な鉄の取り込みに関与する鉄規定蛋白を合成し、ヒトに敗血症を起こすことがある^{22, 24, 88, 132)}。しかし、*Y. pseudotuberculosis*ではHPIは主に欧米株が保有している。血清型3のなかにはIS100, *yptE*, *psn*遺伝子が存在するHPIの左サイドを欠くR-HPIを保有するものがある⁸³⁾。

①-3 *Yersinia pseudotuberculosis*外毒素

(*Y. pseudotuberculosis* derived mitogen, YPM)

*Y. pseudotuberculosis*が産生するYPMと命名されたスーパー抗原はT細胞の過剰活性化とサイトカインの過剰産生を促し、発疹などの全身症状の発現に関与す

る^{1, 164)}。YPMにはスーパー抗原活性を持つYPMa^{1, 26, 164)}と持たないYPMb¹³³⁾, YPMc²⁵⁾に分けられ、YPMaをコードする*ypmA*遺伝子はわが国や極東ロシアで分離された菌株に確認されるが、欧米株ではほとんど認められない^{83, 177)}。

①-4 リポ多糖体 (LPS)

LPSを実験動物に静注すると発熱、死亡し、補体や白血球の活性を阻害することが知られているが、病原性との関係は詳しく調べられていない¹²⁸⁾。また、LPSはO抗原に対し特異的な糖を含み、O血清群別に用いられている。

①-5 ヘミン貯蔵領域; Hemine storage locus (*hms*)

ヘミンを貯蔵する遺伝子で、*Y. pseudotuberculosis*と*Y. pestis*に存在し、ノミでの前胃閉塞に関与する¹²⁹⁾。

② 病原性*Yersinia*に共通な70~75kbp病原性プラスミド (pYV) 性の病原因子

*Yersinia*の病原性は病原性プラスミドに規定されており、病原性プラスミドの自然脱落と共に失われる¹⁵²⁾。

②-1 YadA (*Yersinia adherence A*)

*yadA*遺伝子によりCa²⁺の濃度に関係なく37°C培養で生成される菌体表面の線毛を形成する外膜蛋白であり、Invasinとともに腸管粘膜への接着と侵入に関与する^{28, 152)}。また、補体の抗菌活性に抵抗し組織侵入をサポートする²⁸⁾。*Y. pestis*は遺伝子を保有するが発現しない。

②-2 Yops (*Yersinia outer membrane proteins*)

Ca²⁺を制限し37°C培養した時、少なくとも11種類の*yop*遺伝子により生成され菌体外へ放出される外膜蛋

Table 2 *Yersinia*の病原因子

存在場所	病原因子	<i>Y. enterocolitica</i>		<i>Y. pseudotuberculosis</i>			<i>Y. pestis</i>
		O3, O5, 27, O9	O8	ヨーロッパ型	極東型	非病原性株	
染色体性	InvasinとAil (Attachment-invasion locus)	○	○	○	○		○
	High-pathogenicity island (HPI)		○	○			○
	<i>Yersinia pseudotuberculosis</i> 外毒素 (<i>Y. pseudotuberculosis</i> derived mitogen, YPM)				○		
	リポ多糖体 (LPS)	○	○	○	○	○	○
	hemine storage locus (<i>hms</i>)			○	○		○
プラスミド性							
70-75kbp	YadA (<i>Yersinia adherence A</i>)	○	○	○	○		○
	Yops (<i>Yersinia outer membrane proteins</i>) 抗食性蛋白	○	○	○	○		○
	Ysc (<i>Yop secretion</i>)	○	○	○	○		○
	Lcr (low calcium response)	○	○	○	○		○
110kbp	Fraction I (フォスホリバーゼD)						○
9.5kbp	Pla (プラスミノゲン・アクチベーター)						○

白の総称である¹⁵¹⁾。そのうちYopEは宿主細胞やマクロファージを破戒する細胞毒を生成し、YopHと同様にマクロファージの貪食作用に抵抗する¹⁵⁵⁾。YopMは血小板凝集を阻止する。他のYopの作用は不明である。yop遺伝子の発現は病原性プラスミドのvirF遺伝子により活性化される¹⁵²⁾。

②-3 Ysc (Yop secretion)

ysc遺伝子により産生されるYopsの産生と排泄に関係する蛋白で、ysc遺伝子はvirF遺伝子により活性化される¹⁵³⁾。

②-4 Lcr (low calcium response)

Yopsの産生を調整する蛋白である。そのうちのLcr VIはかつてV抗原と呼ばれYopsの産生に必須な因子で、病原性Yersiniaの感染防御抗原でもある²¹⁾。

③ Y. pestisに特有なプラスミド

③-1 110kbpプラスミド (pFra, fraction 1)

pFraはyplD遺伝子にコードされたフォスホリパーゼDを産生するプラスミドである。ノミの中腸における生残と定着を増進し、前胃閉塞に対し染色体上のhms遺伝子と共に対応する。本菌のベクター媒介性伝播には不可欠な因子である^{94, 156)}。

③-2 9.5kbpプラスミド (pPla)

pPlaはpla遺伝子にコードされたプラスミノゲン・アクチベーターと呼ばれる蛋白分解酵素を産生するプラスミドである。フィブリン凝固物の液化化と貪食細胞の炎症部への遊走を阻止し、刺咬部分からの菌の拡散を容易にする¹⁵⁰⁾。

5. 病原性Yersiniaの進化

1) 非病原性Yersiniaから病原性Yersiniaへの進化

属内における病原性および非病原性菌種の進化について、最近まで病原性細菌が祖先であり、その病原性状が脱落することにより非病原性菌種へ分化したと考えられていた。YersiniaにおいてもY. pestisの変異株からY. pseudotuberculosisが出現したというDevignat²⁹⁾の仮説が長い間支持されていた¹¹³⁾。それによると、ヨーロッパではペスト第2次パンデミーの間にY. pestisの変異株からY. pseudotuberculosisが誕生し、その後Y. pseudotuberculosisがげっ歯類に徐々に広まり、げっ歯類がペストを排除するに十分な免疫を獲得することにより第3次パンデミーにおけるヨーロッパへのペストの侵入が阻止された。このようにしてY. pseudotuberculosisはヨーロッパで誕生したことは疑いなく、第1次および第2次世界大戦後にはアフリカへ伝播され、数十年の間にペストに対する免疫を獲得したと考えられていた。

しかし、近年の分子生物学的解析とりわけhouse-keeping geneのMLSTの結果、病原性Yersiniaの祖先は非病原性細菌で次世代が病原因子を獲得したという

説²⁾が支持されるようになってきた。Y. pseudotuberculosisとY. enterocolitricaの5カ所のhouse-keeping gene (thrA, dmsA, tmk, trpE, glnA) とlipopolysaccharideの合成に関与する遺伝子 (manB) の検査では、核酸の相同性は61-84%と幅があったが、invおよびail遺伝子では59%と61%と同一であった。このことはこれらの病原性遺伝子は種が分化する4100万年~1億8600万年より先に病原性Yersiniaの祖先に取り込まれたことを示している。これに対し、両菌種の病原性プラスミドの核酸は高率に保存(91-99%の同一性)されており、本プラスミドは両菌種が分化した後の近い過去に個々に取り込まれたことを示唆している²⁾。

Yersiniaの病原性3菌種はそれらの臨床および疫学的特徴からY. pseudotuberculosisおよびY. enterocolitricaのグループとY. pestisに分けることができる。この2グループは伝播経路は糞口感染に対しノミによる刺咬、臨床症状は胃腸炎に対し腺ペスト、予後は緩慢に対し高い致死率であるという点において劇的に相違している²³⁾。Y. pestisのような腸管病原性細菌に比較し傑出した病原性を持つ細菌の出現とYersiniaの進化の過程にはどのような関係があるのだろうか。

Achtmanら²⁾の3菌種のMLSTにより、36菌株のY. pestisにおいて種を規定する21,881部位の遺伝子に変異はなく、本菌種は高い同一性を示した。さらに、Y. pestisの遺伝子はY. pseudotuberculosisのそれとほとんど同じであったが、Y. enterocolitricaと相違しており、Y. pestisはY. enterocolitricaよりもY. pseudotuberculosisに遺伝学上極めて近縁であることが確認された。1980年代にY. pseudotuberculosis subsp. pseudotuberculosisとY. pseudotuberculosis subsp. pstisと呼称する新しい組み合わせの名称が提案されたが¹³⁾、臨床実験室での危機管理上の問題でこの提案は採用されなかった⁹⁹⁾。細菌では遺伝子の水平置換はまれであり、遺伝子配列の多形現象は時計のように一定不変で正確な比率での変異の蓄積と共通祖先の出現からの経過時間を反映している。分子時計解析により腸内細菌の祖先からのYersinia属の分化はE. coliとSalmonellaが分化したとほぼ同じ時期の4100万年~1億8600万年前に起こり、次いで40万年~190万年前にはY. enterocolitricaとY. pseudotuberculosisの祖先に分化したものと推測されている。両グループはそれぞれ病原性Y. enterocolitricaとY. pseudotuberculosis (Y. pestisを含む)の共通の祖先となる菌群への進化の道をたどってきた。Y. pestisがY. pseudotuberculosisから分化した時期は意外と遅く1500年~2万年前と推測されている²⁾。

2) Y. pestisのノミによる伝播経路の獲得

Y. pestisは1500年~2万年前にY. pseudotuberculosisから分化したが、どのようにしてそれまで持っていた糞口感染経路を切り捨て、ノミによる伝播経路を獲得

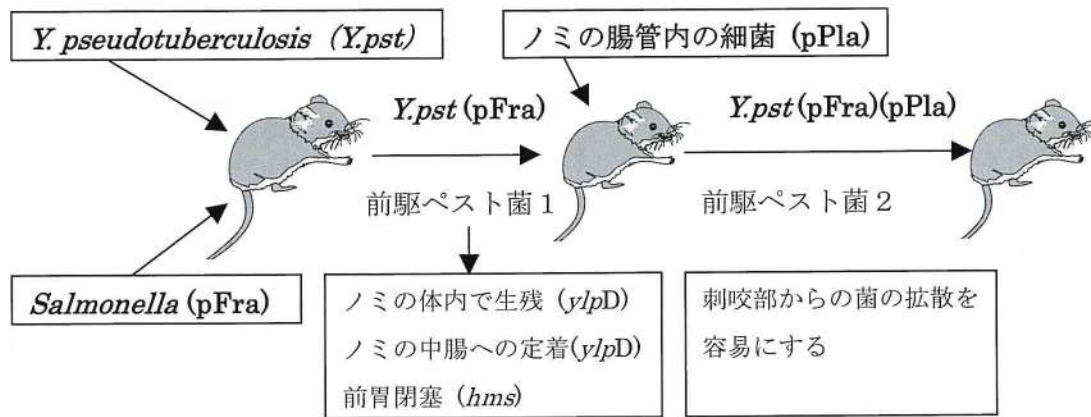


Fig. 2 ノミによって *Y. pestis* が伝播されるための進化のシナリオ²³⁾ (一部改変)

したかは不思議なことである。この伝播経路の獲得のシナリオ²³⁾ (Fig. 2) が推測されているので紹介する。

① pFraの獲得

このシナリオにおける第一段階は腸管内で *Y. pseudotuberculosis* と pFra を保有する腸内細菌が接触し、次いでこの領域が *Y. pseudotuberculosis* へ伝達されることであった。pFra とほぼ同じ遺伝子配列を持つプラスミドはこの領域のドナーと思われる *Salmonella enterica* serovar Typhi に見出される¹³¹⁾。101kbp の pFra はノミの前胃での生残と定着を支配しており、ベクター介在性伝播にとって決定的なものとなった⁹⁹⁾。さらに、*Y. pestis* がノミの刺咬により新しい宿主へうまく伝播されるためにはノミの前胃での増殖と前胃を閉塞する塊を形成することが必要である¹⁰⁾。すなわち、菌血症の宿主から吸血したノミの胃の中で *Y. pestis* が産生するコアグララーゼによって血液が凝塊になり、*Y. pestis* はそのフィブリン間質で増殖する結果、前胃が閉塞され、再度の吸血に際して前胃や胃の内容物と共に *Y. pestis* が吻口から宿主の血流まで逆流する。このノミの前胃閉塞に *Y. pestis* の染色体のヘミン貯蔵領域 (*hms*) が対応している⁹³⁾。この領域は *Y. pseudotuberculosis* の染色体にもあり、*Y. pestis* の先祖にこの領域が存在したことがノミによる伝播にとって特に必須なものであったと思われる。pFra を保有する他のいかなる細菌でも *hms* 領域を欠くと、ノミによる効果的な伝播手段を獲得することはできなかった。

もう一つのノミ媒介性伝播の出現に必須なことは、げっ歯類の寄生ノミが吸血中に菌を取り込むためには、感染げっ歯類の血流中に *Y. pseudotuberculosis* (pFra) のクローンが還流していなければならないが、*Y. pseudotuberculosis* に感染したげっ歯類はほとんどの場合、敗血症になることからこの条件は満たされた。

② pPlaの獲得

yIpD と *hms* 領域が同時に存在することにより、*Y. pseudotuberculosis* はノミの腸管への定着と前胃閉塞を起こすことができ、ノミにより効果的に伝播されるようになったが、このペスト前駆細菌の糞口経路による伝達はそうは長く続かなかった。ノミにより新たな宿主の皮膚へ注射された新参者の細菌は腸管内とは劇的に異なる環境に適応しなければならなかった。これは *Y. pseudotuberculosis* ($\geq 10^5$ CFU) の皮下注射による LD_{50} 値が *Y. pestis* (≤ 10 CFU) に比較し高いことにも反映されている。次に、この段階にとって決定的なことは pPla または pPCP1、pPst とも呼ばれている *Y. pestis* にとって独特な 9.5kbp プラスミドの獲得であった。pPla は *pla* 遺伝子にコードされたプラスミノゲン・アクチベーターと呼ばれる蛋白分解酵素を産生し、フィブリン凝固物の液状化と貪食細胞の炎症部への遊走を阻止することにより刺咬部分からの菌の拡散を容易にする。ペストの前駆細菌への pPla の伝達は哺乳動物かノミのどちらかにおいて pPla 保有細菌との接触により行われたと思われる。しかし、新しいペスト前駆細菌は無菌的な宿主の体内 (皮膚、リンパ組織、脾臓、肝臓、血液) を循環しており、ここでは pPla 保有細菌との濃厚な接触は考えられず、ノミの腸管内で接触したと考えられる。このことは 2002 年にノミの中腸内で他の菌のプラスミドが *Y. pestis* へ転写されたことで証明された⁹³⁾。このように、*Y. pseudotuberculosis* による pFra および pPla の規則的な取り込みと、*Y. pseudotuberculosis* に前もって染色体性の *hms* 領域が存在したことが *Y. pestis* のようなノミ媒介性細菌を出現させることとなった。

6. 感染防御抗原による再感染阻止と棲み分け

病原性 *Yersinia* は 70~75kbp 病原性プラスミドに感

染防御抗原のLcrV (V抗原) を保有し、病原性3菌種のうちのいずれかの生物型：血清型に感染した個体は再び*Yersinia*に暴露されてもその菌種や血清型に関係なく感染することはない。この現象は、マウスやラット^{7, 111, 162}、ノネズミ⁶⁷、ブタにおける再感染実験⁴⁰で確認されている。フィールドでは*Y. enterocolitica*の飼育豚における排菌の長期観察³⁶や*Y. pseudotuberculosis*および*Y. enterocolitica*のと畜豚^{60, 61}や野生動物における地域別分調査により実証されている⁷¹。さらに、*Y. pestis*と*Y. pseudotuberculosis*および*Y. enterocolitica*との関係はブラジルや中国におけるベスト分布地域での家畜や野生動物における分布調査により実証されている⁸²。また、ヒトにおいても山間部の集落での未滅菌水による集団発生事例において実証されている¹⁰²。しかし、*Y. enterocolitica*生物型1B：血清型O:8の感染防御抗原(LcrV)は他の病原性*Yersinia*とは異なり*Y. pestis*の再感染を阻止できない¹³⁹。

1) 飼育豚における再感染阻止

飼育豚における*Y. enterocolitica*生物型4:血清型O:3の排菌状況を2年間にわたり毎週観察した結果をFig. 3に示す^{36, 37}。豚群は繁殖豚房からO:3に汚染した肥育豚房へ移動された後1~5週目に感染する。感染豚群からの排菌は十数週間続いた後停止し、それ以後感染することはない。感染が若齢豚に起こった場合には本菌は出荷時の約40週齢にはブタの体内から除去され、と畜場材料からはほとんど検出されなくなる。

本現象を証明するため飼育豚への感染実験を行い、10⁹個を胃内投与された若齢豚はふん便中に最高10⁶個/gの菌を4週以上にわたり排泄した後、排菌を急速に停止する³⁹。一度感染した個体に再び*Y. enterocolitica*を投与しても血清型に関係なく感染することはない。この排菌の停止および再感染阻止の現象に伴う血中抗体の変動は認められず、これらの現象は腸管の局所に成立した免疫によると考えられた⁴⁰。

2) ノネズミにおける再感染阻止

マウスを用いた再感染阻止実験により、*Y. pseudotuberculosis*および*Y. enterocolitica*感染快復マウスは初回投与菌と同一か異なる菌種または血清型に暴露されても、再感染は阻止されることが実証されている^{7, 163}。*Y. pseudotuberculosis*が野生動物に分布する島根県の山間部で捕獲したアカネズミを用いた*Y. pseudotuberculosis*による再感染実験をTable 3に示す⁶⁷。アカネズミに血清型4b菌を10³~10⁶個胃内投与したところ、大量菌(10⁶個と10⁷個)を投与したネズミ9匹中3匹が1週後に10²個以上/gを排菌した。少量菌(10³~10⁵個)投与ネズミは感染しなかったが、初回投与後5週目に大量菌を再投与したところ感染が成立した。これらのネズミに、初回投与11ヵ月後に血清型4b菌を投与したが、再感染は阻止された。血清型1b菌投与群に対する1b菌および4b菌の再投与でも再感染は阻止された。

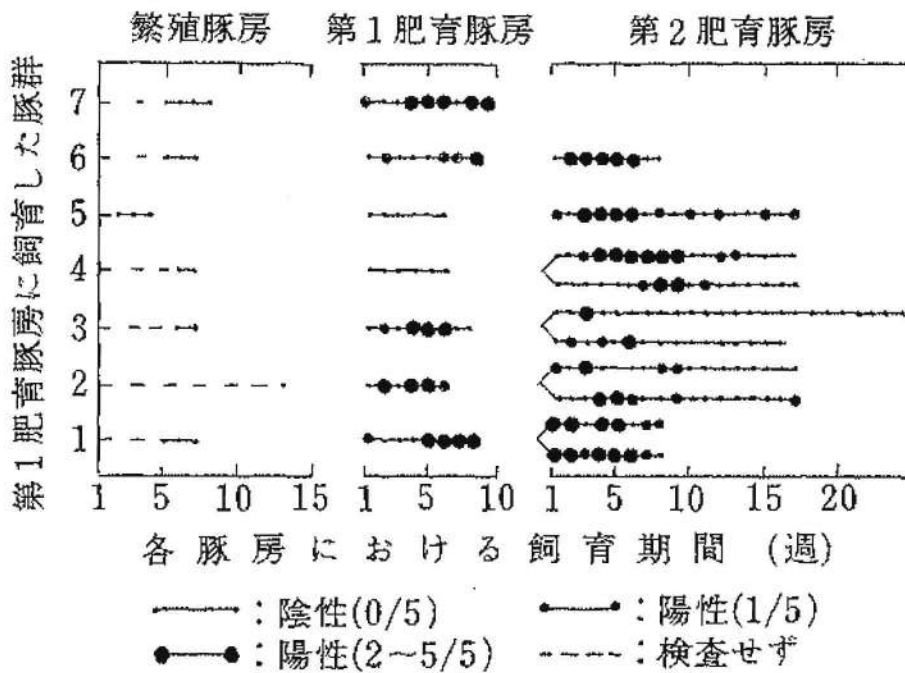


Fig. 3 農場 I の肥育豚群における *Y. enterocolitica* 生物型 4 血清型 O:3 菌の排菌の連続観察

Table 3 アカネズミに対する *Y. pseudotuberculosis* 血清型1bおよび4b菌の再感染実験

群	投与菌株(投与菌数、log10) ^a			個体数	糞便へ100個以上/gを排菌した個体数												
	初回	2回	3回		初回投与後の週			2回目投与後の週					3回目(2回目投与後11ヶ月目)投与後の週				
					1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	
1	4b (9)	4b (9)	4b (9)	4	1	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0
2	4b (8)	4b (9)	4b (9)	3	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0
3	4b (7)	4b (9)	4b (9)	5	2	0	0	4	0	1	0	0	0	2	0	0	0
4	4b (6)	4b (9)	4b (9)	4	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2	1	0	0
5	4b (5)	4b (9)	4b (9)	4	0	0	0	3	2	2	1	0	0	3	1	0	0
6	4b (4)	4b (9)	4b (9)	3	0	0	0	2	2	1	0	0	0	1	0	0	0
7	4b (3)	4b (9)	4b (9)	4	0	0	0	4	4	4	3	1	0	3	0	0	0
8	1b (9)	1b (9)		4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	1b (9)	4b (9)		4	2	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	1b (5)	4b (9)		5	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a:初回は胃内投与、2回目は初回投与後5週目に飲水投、3回目は2回目投与後11ヵ月後に飲水投

3) ヒトにおける再感染阻止

岡山県の山間部の集落で *Y. pseudotuberculosis* に汚染された未滅菌水により発生したと思われる事例において、集落の全18家族の75名のうち幼児2名(100%)、幼稚園児4名(100%)、小学生5名(45.5%)が発症したが、成人58名には感染した者は見られなかった。このことは *Y. pseudotuberculosis* による感染率は加齢に伴い低下し、感染歴があると思われる成人には感染が見られないことを示している¹⁰²⁾。

4) 病原性 *Yersinia* の棲み分け

病原性 *Yersinia* のうち *Y. enterocolitica* は主にブタ、*Y. pseudotuberculosis* は山間部に生息する野生動物、*Y. pestis* は草原に生息するげっ歯類に感染し、それぞれの菌種は宿主の生息に適した環境で保存されてきた。*Y. pseudotuberculosis* 感染症の多い中国地方においては、

Table 4 中国地方における *Y. pseudotuberculosis* の血清型の分布状況

地域	材料	血清型								
		1b	2a	2b	2c	3	4a	4b	5a	5b
岡山県	患者	4	7	29	3	4	0	17	19	40
	野生動物、河川水	3		23	12	1	20	149	47	120
島根県	患者	15		1		3		38		
	野生動物、河川水	22		4		3		1	77	

Y. pseudotuberculosis の血清型間においても棲み分けの現象が観察される (Table 4)。中国山地の南側の岡山県では主に血清型2b,4b,5a,5bが分布しているが、中国山地の北側の島根県では血清型1b,4bが分布し、血清型2b,5a,5bはほとんど検出されない。また、島根県に分布する血清型1bと4bの病原性プラスミドは4種類のREAPパターンに分類され、それぞれのパターンの主な分布域は重複することがなく、同一クローンの病原性プラスミドを保有する菌株間で棲み分けが行われている (Fig. 4)。

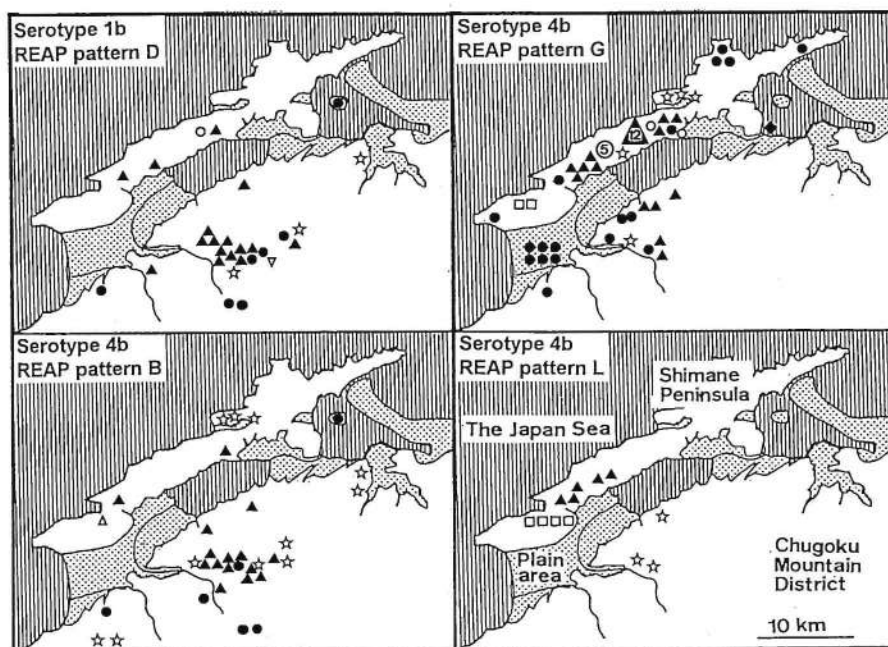


Fig. 4 島根県東部における野生動物、河川水および患者から分離された *Y. pseudotuberculosis* 血清型1bと4bのREAPパターンの分布状況

シンボル: ●患者、▲河川水、井戸水、○ノネズミ、☆タヌキ、□シカ、△イタチ、■ノウサギ、◇カモ

6. わが国に分布する *Yersinia* の起源

*Yersinia*の起源について、ヨーロッパでは*Y. pseudotuberculosis*は*Y. pestis*から変異したと考えられていたが¹¹⁸⁾、1999年にAchtmanら²⁾は、*Yersinia*は非病原性菌種から病原性菌種へと進化したことを示した。現在、*Y. pseudotuberculosis*と*Y. pestis*の起源の解明を目的とし、東アジアや新大陸をはじめ世界中から収集した400株の*Y. pseudotuberculosis*についてMLSTが進行中であり、*Yersinia*の進化の道のりが明らかにされようとしている。

ここでは病原性3菌種のうち地球上に出現した順に、すなわち病原性の弱い菌種の順にその分布と起源について考察する。非病原性*Yersinia*は多くの血清型を含む9菌種からなり動物や水、土壌などに広く分布しているが^{12, 37, 38, 48, 52, 63, 74, 139, 180)}、これらの菌株の起源を知ることが現在のところ極めて難しい。しかし、Achtmanら²⁾の説に従えば、これらの菌株のいずれかが病原性菌種の祖先であったかもしれない。病原性菌種への進化は何処で、如何にして進み、世界各地へ伝播したのであろうか。

1) *Y. enterocolitica*の分布

病原性*Y. enterocolitica*の主な血清型はO:3, O:5,27, O:8, O:9であるが、アメリカ合衆国には血清型O:4,32, O:13, O:18, O:20, O:21菌が分布し、O:8と共にAmerican strainsとして区別されている¹⁹⁾。Table 5に、病原性*Y. enterocolitica*のうち血清型O:3, O:5,27,

O:8, O:9の分布状況を示した。O:3, O:5,27, O:9は家畜^{35, 36, 46, 57, 180)}や愛玩動物^{37, 41, 44, 57, 61)}、O:8は野生動物やブタ^{91, 92, 100, 107)}に保菌されており、これらの保菌動物により汚染された河川等の環境³³⁾からも分離される。ヒトへの感染は主にと畜場での処理過程で汚染された豚肉^{45, 47, 49, 52, 53, 76, 79)}を介し起こり、感染症は豚肉を食べる文化圏で多く発生している。ブタの*Y. enterocolitica*保菌の重要性は、宗教上の教義で豚肉を食べることが禁じられているイスラム文化圏において*Y. enterocolitica*感染症がないことから確認されている。病原性*Y. enterocolitica*の分布について血清型別に記述する。

① *Y. enterocolitica*血清型O:3

病原性*Y. enterocolitica*のうち血清型O:3は主にブタに保菌され、豚肉を食べる文化圏に広く分布している。O:3のノネズミ(アカネズミ)に対するID₅₀は10^{9.3}個以上でありノネズミに感染することはない⁶⁷⁾。O:3がと畜場のイエネズミから分離された1例¹⁰⁵⁾を除いてはノネズミからの分離は確認されていない。O:3の生物型は4と3VP⁻に大別され、他の生物型3(VP⁺), 3VP⁻, S⁻, 4A, 4Bを含め6型に分類される。生物型4は1932年に欧米で最初に分離され、ヨーロッパとヨーロッパ諸国の人々が家畜を伴い移住した南北アメリカ大陸、南アフリカ、オーストラリア大陸に広く分布している。特に有袋類が生息していたオーストラリアやニュージーランドへは18世紀後半から19世紀前半にかけてのヨーロッパや南アフリカからの移民によりヒトや家畜、愛玩動物と共に持ち込まれた。北アメリカへも同様にし

Table 5 世界における病原性 *Y. enterocolitica* の由来別 R E A P パターンの分布*

血清型	生物型	REAPパターン	日本					中国					台湾	タイ	ロシア	ヨーロッパ		オーストラリア	北アメリカ	南アメリカ							
			患者	イヌ	ブタ	豚肉	ウシ	野ネズミ	河川水	患者	ブタ	イヌ	ラクダ	野ウサギ	野ネズミ	豚肉	鶏肉	患者	患者	イヌ	ブタ	ヒツジ	牛	豚肉	患者	豚肉	鶏肉
O:3	4	I	128	12	762	17	1	+	1								2	8	+	2	3	+	2	3	+	2	
	4A	I	17	1																							
	4B	I	14	4																							
	3	I										1					1								2		
	3VP ⁺	I	46	4	435	18			2	8	5	+	1	3	2												
	3VP ⁻ , S ⁻	I				12																					
O:5,27	2	I		5	37	6																					
		II	3		47	2											10	1	11	1	1	2		9	4	1	
		III			7									1											3	2	
		IV			1																					1	
		V	1		1																						
		VI				1																					
		VII																									1
	pYV ⁺		3	6													3	3		1							
O:9	2	I	7	18	1			2	81	3	1	1	54											1		1	
		II															3	9	1	1							
		pYV ⁻							1									23	2							2	
O:8	1B	I	5	1		5	1																				
		II	2	1		1	1																				
		III	1				3																				
		IV																								1	
	pYV ⁻		1																								

a:数字は島根県保健環境科学研究所で分離したか、わが国及び諸外国の研究者から分与された菌株数を示し、+は論文等において分離が報告されていることを示す。

て伝播され、1932年には世界で最初のヒトの感染症が報告された¹⁴⁾。アメリカ合衆国では1970～1980年代に養豚の振興のためヨーロッパから多くのブタが輸入され、ヨーロッパ型のファージ8を持つO:3がブタに広く分布していたが、1980～1990年代にカナダから肉豚や肥育豚として生きたブタが大量に輸入されることにより、カナダ型のファージ9Bを持つO:3が飼育豚に広まった¹⁷⁾。このように、*Y. enterocolitica*の生誕地から他の地域への伝播には養豚の振興に伴うブタの輸出が大きく係っており、わが国においても例外ではない。Fig. 5に、わが国における養豚の新興および豚肉の輸入とブタ生産国からの*Y. enterocolitica*の侵入について示したが、まず養豚の歴史を紐解きながら*Y. enterocolitica*の伝播について述べる。

ブタは世界に広く飼育されているが、今日飼育されているブタと縁の深い祖先としてはヨーロッパに生息していた欧州野猪(ちょ)とアジアに生息していたアジア野猪であると考えられている。ヨーロッパでは新石器時代に野猪が飼育され、ギリシャ、ローマ時代にはすでに重要な家畜として飼育されていた。また、中国では4800年前にブタが飼育されていたという。わが国では江戸時代に唐豚が原種と考えられるブタが飼育されていたが、産業的に養豚が行なわれはじめたのは明治以後である。当初は九州南端で飼育され、その後各地で広く一般に飼育されるようになった。飼育頭数は大正から昭和へと順調に増加し、1935年(昭和10年)には100万頭を突破し、6万トンの豚肉が供給されてい

たが、1938年以後は戦争による飼料不足のため飼育頭数は激減し、終戦時には4万頭までに減少した¹⁴⁾。その間、種豚の輸入は中断され、1950年にアメリカ、1951年に欧州からの種豚の輸入が再開され、その後食糧事情の好転にともない豚肉の消費量が増加するにつれて国内の生産量も増え続けたが、消費量に追いつかず1968年には北アメリカ、1972年には北欧、台湾からの豚肉の輸入が開始された。一方、欧米からの種豚の輸入も1970年以後盛んに行なわれ養豚の振興が図られた。

わが国への種豚の輸入は明治2年(1869年)に始められ、欧米で*Y. enterocolitica*感染症が最初に確認された1932年の数年後の1938年から1949年の12年間に行われたが、その後戦争のため中断された。ヨーロッパで症例報告が増加する1960年代には養豚業の振興を目的とし欧米からの種豚の輸入が再開されたが、輸入頭数および豚肉生産量はわずかであった。しかし、わが国で最初の症例が確認された1971年の3年前の1968年には北アメリカからの豚肉の輸入、そして生物型3VP⁻がはじめて分離された1972年には台湾からの豚肉の輸入が開始されている。このように、わが国における*Y. enterocolitica*感染症は海外からの豚肉輸入がはじまるとほぼ同時期に発生している。近年では国内生産の減少を受けて豚肉の輸入が大幅に増加し、消費量のほぼ3割が輸入されている。また、冷蔵技術の進歩により台湾からのチルド豚肉の輸入も増大し、現在では約200万トンの豚肉が消費され、ブタおよび豚肉の輸入動向

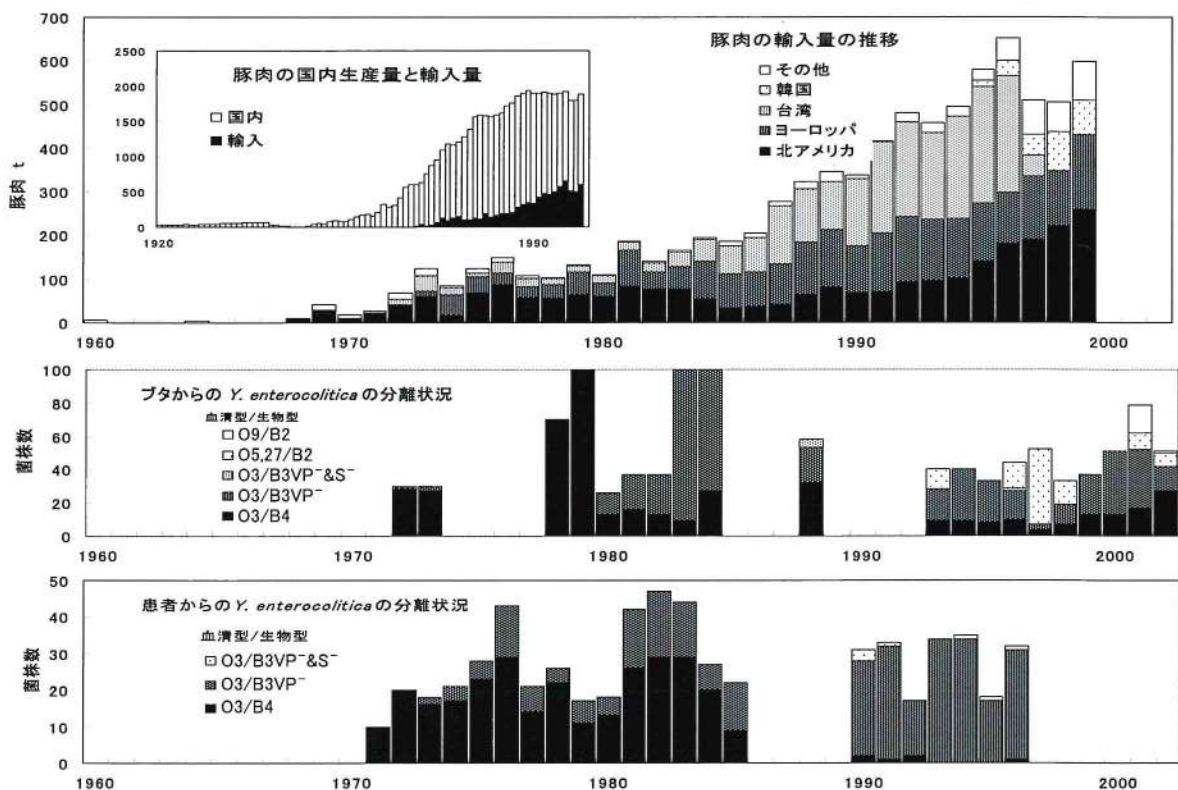


Fig. 5 わが国への豚肉輸入の推移とブタおよび患者から分離される *Y. enterocolitica* の菌型の推移

と*Y. enterocolitica*感染症の推移とは密接に関連している。そのほかに、わが国へは年間2万頭のウシ、ウマ、ブタ、ヤギ、ヒツジなどの家畜が輸入されており、1977年にはアメリカから輸入されたウシから生物型4：血清型O:3が検出され、輸入動物によって持ち込まれたことが指摘されている。しかし、*Y. enterocolitica*のおもな保菌動物であるブタの成豚による持ち込みは確認されていない。これは輸入される成豚のほとんどは幼豚の時期に*Yersinia*に感染し、免疫されているためと考えられる。

わが国に*Y. enterocolitica*が紹介されてしばらくは、O:3の生物型は4だけであると考えられていたが、1984年に生物型3 VP⁻のO:3がブタに広く分布し、小児下痢症の原因となっていることが報告され¹²⁾、遡り調査の結果、生物型3 VP⁻は既に1972年にブタから、1973年にヒトから分離されていた。その後ヒトからの分離率は徐々に増加し、1980年代には生物型4を上回るまでになった^{112, 140)}。特に、ブタにおいて生物型3 VP⁻がO:3の分離菌株中で占める割合は1970年代の約10%から1980年代には約80%に増加している。このように、O:3における生物型の4から3 VP⁻への移行はブタにおいて先行してみられ、現在では生物型3 VP⁻がブタに広く浸淫している。本生物型は欧米に分布しないことから生物型3 VP⁻ variantと呼ばれることとなった¹⁷¹⁾。これを契機に、分類で非病原性のO:3との混乱を避けるために新たに*Y. bercovieri*と*Y. mollaretii*が追加された。このように、生物型3 VP⁻の由来を欧米諸国に見出すことはできなかったが、1987年に中国南部の広西省のブタから生物型3：血清型O:3の分離が報告され¹⁸¹⁾、後にこれらの菌株はVP陰性であると修正された¹⁸²⁾。さらに、1985年～1987年に行われた中国での全国調査の報告¹⁸³⁾から、中国には生物型3 VP⁻：血清型O:3と生物型4：血清型O:3さらには生物型2：血清型O:9がブタを中心に家畜や愛玩動物さらには小型げっ歯類に

分布していることが明らかとなった。特に、血清型O:3は中国に広く分布しているが、その頻度は福建省などの中国南部で高く、青海省や寧夏回族自治区などの内陸部で低い傾向にある。1997～1999年にかけての我々の寧夏回族自治区での調査⁸²⁾では、O:9は乾燥地帯の農村で古くから飼育されている在来種のブタに分布し、生物型3 VP⁻：血清型O:3は都市近郊で南部から導入された西洋種のブタに分布していた。このことは生物型3 VP⁻：血清型O:3は中国の南部に分布しており、ここから中国の各地域へ伝播され、わが国へは台湾を経由し伝播したものと推測される。

世界における*Y. enterocolitica*の分布と1991年から1995年の間に輸入された食肉からの分離株との関係をTable 6に示す^{77, 78, 79)}。O:3のうち生物型4はヨーロッパ、北アメリカ、オーストラリアの豚肉と牛肉、生物型3はカナダの豚肉、生物型3 VP⁻は台湾の豚肉とタイの鶏肉から分離された。このように、輸入食肉由来株の菌型はそれぞれの地域のヒトやブタ由来株の菌型と一致し、*Y. enterocolitica*は畜産物生産国から輸出される食肉などに付着し、今でもわが国へ持ち込まれることを示唆している。

② *Y. enterocolitica*生物型2：血清型O:5,27

血清型O:5,27は世界に広く分布しヒトの感染症の原因となるが、中国での分離は報告されていない。O:5,27は主に欧米のブタに分布し、アメリカ合衆国では*Y. enterocolitica*感染症の約20%を占めている^{19, 153)}。日本でも患者とブタから分離されるがその頻度は低く、1978～1985年における島根県での小児散発下痢症の調査では血清型O:5,27による症例は*Y. enterocolitica*感染症175例中1例であった⁴³⁾。O:5,27はREAPで7種類に細分類される⁷⁰⁾。その多くはパターンIIに分類され、ヨーロッパをはじめアメリカ合衆国およびわが国の菌株の多くもこのパターンに属することから、ヨーロッパ

Table 6 輸入食肉からの*Y. enterocolitica*の分離状況

肉種	生産国	検体数	陽性検体数					
			合計	血清型				
				O:3	O:3	O:3	O:5,27	
%	4	3	3VP ⁻	2				
豚肉	合計	1278	38	3.0	13	2	15	7
	デンマーク	230	1	0.4	1			
	アイルランド	110	0	0				
	フランス	20	0	0				
	カナダ	250	3	1.2		2		
	アメリカ合衆国	64	5	7.8	2			3
	台湾	290	4	1.4			3	1
	日本	74	6	8.1	5			1
	不明	240	19	7.9	5		12	2
牛肉	オーストラリア	274	2	0.7	2			
鶏肉	タイ	316	2	0.6			2	

からブタと共にこれらの国々へ伝播されたものと推察される。パターンⅢとⅣはわが国やアメリカ合衆国、台湾で見られる。パターンⅠとⅤはわが国のみで、パターンⅦはアメリカ合衆国のみで見られる。これらの菌株のうちパターンⅡ、Ⅲ、Ⅶはアメリカ合衆国からわが国へ輸入された豚肉から分離された⁷⁹⁾。また、台湾で口蹄疫が流行した1997年の後3年間には、わが国のブタにおけるO:5,27の分離率が増加した。これは、豚肉の輸入先が台湾からアメリカ合衆国へ転換されたことによるものと推察された。これらのことは、O:5,27も豚肉と共にアメリカ合衆国からわが国へ持ち込まれていることを示唆している。

③ *Y. enterocolitica*生物型2：血清型O:9

血清型O:9感染症は*Yersinia*が発見された当初から主に北ヨーロッパで報告され、小児の胃腸炎の原因としてよりも再度感染することによる成人の関節炎の原因菌として注目されていた^{4, 123, 173)}。その後、イギリス、ベルギーをはじめとする中部ヨーロッパでもヒトの感染事例が増加し^{167, 169)}、イギリスでは*Y. enterocolitica*感染症に占める割合が1983年の2%から1988年には44%まで増加している¹⁶⁰⁾。しかし、北アメリカでO:9の分布が報告されていないことは、アメリカへの移民が盛んであった時期には中部ヨーロッパにはO:9がそれほど分布していなかったことを示唆している。わが国においてはO:9は患者やブタ、豚肉からわずかに分離されているが^{43, 112, 146)}、これらのO:9はO:3と同じように、ヨーロッパに由来するものと考えられていた。しかし、1984年に中国から輸入され神戸検疫所でプルセラに対する抗体が陽性であったラクダからO:9が分離されたことで、O:9は中国や台湾からも持ち込まれた可能性が示唆された。中国におけるO:9の分布については、O:3の項で述べたように内陸部の在来種のブタや野生げっ歯類に古くから分布していたものと考えられ、ヒトの感染事例も多数報告されている¹⁶⁸⁾。REAPによりO:9はパターンⅠとⅡに分けられ、わが国および中国株とヨーロッパ株の73%はパターンⅠに、ヨーロッパ株の残り27%はパターンⅡに分類される⁸¹⁾。これらのことはパターンⅠのプラスミドを保有する菌株の生誕地は中国内陸部である可能性を強く示唆し、ブタの品種改良等のために中国から輸出されたブタによりヨーロッパへ伝播された可能性も考えられる。

④ *Y. enterocolitica*生物型1B：血清型O:8

血清型O:8はヒトに重症な胃腸炎や敗血症を起こすことが知られている。O:8が1934年に初めてニューヨークで患者から分離されて以来¹¹⁷⁾、北アメリカ、特にアメリカ合衆国とカナダの西海岸では*Y. enterocolitica*感染症の唯一の原因菌であった¹⁶⁾。しかし、1980年

代に入り生物型4：O:3ファージ型9aが流行していたカナダの東海岸からアメリカ合衆国へ大量のブタが輸入されたことにより、アメリカ合衆国ではカナダ型のO:3による感染症が増加したのにもないO:8による感染症は激減し、今ではほとんど報告されていない^{19, 127)}。1980年代後半になるとO:8の分離がイタリア²⁷⁾や日本^{98, 100, 125, 135)}、台湾¹⁵⁵⁾、ナイジェリア³⁾などから報告されるようになった。

わが国では1990年⁹³⁾に始めて青森県津軽地方の患者からO:8が分離されて以来、日本海側では富山県⁶⁸⁾、太平洋側では岐阜県から東^{92, 97)}、特に青森県^{125, 133)}と秋田県⁹²⁾で多くの散発事例が確認されるようになった。O:8のヒトへの感染は主にブタと野生動物からの2ルートにより起こるものと考えられている¹²⁷⁾。青森県黒石市における初発例では4歳の少年が発症前に、生豚肉に触った指をなめ、その後豚肉を扱った母の手から渡されたクッキーを食べており、感染源として豚肉が疑われたが、豚肉については検査されなかった⁶⁸⁾。その後の青森県での調査でブタからO:8が分離されている¹²³⁾。台湾¹⁵⁵⁾やアメリカ合衆国³⁰⁾では豚肉やブタの舌肉からO:8が分離され、豚肉を介した感染の可能性が指摘されているが、ブタからヒトへの感染経路は未だ証明されていない。しかし、アメリカ合衆国におけるヒトの感染症において原因血清型のO:8からO:3への推移がカナダからのブタの大量輸入とほぼ同時期に見られたことから、アメリカ合衆国でのO:8感染症にブタが重要な役割を演じていたことが強く示唆された。

アメリカ合衆国では1980年代に湧水やそれを用いて製造した豆腐による感染が報告され¹²⁷⁾、ヤマアラシやキツネなどの野生動物からO:8が分離されたが^{145, 153)}、その後はO:8感染症はほとんど報告されなくなった^{19, 127)}。わが国においては、1989年から1990年に新潟県浅草岳で捕獲されたヒメネズミ、アカネズミからO:8が分離されていたが¹⁶⁰⁾、周辺住民における感染症の発生がなくその重要性は看過されていた。1990年代に入り青森県津軽地方の山間部を中心に沢水を介した多数のO:8感染症の発生を契機に実施されたノネズミにおける分布調査でアカネズミ、ヒメネズミ、ヤチネズミの5%からO:8が分離され、これらの野生動物が沢水の汚染源であることが指摘された^{91, 125)}。O:8はこれらのノネズミに感染し、死に至らしめることが実験的に確認されている³⁰⁾。

では、なぜO:8は東日本の山間部に限局し分布しているのだろうか。O:8はブタに保菌されるO:3と同じように35年前にはじまる輸送手段の発達に伴いブタや豚肉の輸出により世界中に伝播されたのであろうか。O:8はREAP, PFGE, Ribotypingの組み合わせにより7遺伝子型に分類されるが⁹²⁾、わが国とアメリカの菌株の遺伝子型は相違し、わが国に分布しているO:8はアメリカ合衆国から最近侵入してきたのではなく、

氷河期頃からわが国に分布していたものと考えられる。わが国では西日本の山間部には *Y. pseudotuberculosis* が分布し O:8 の分布は確認されていない。逆に、O:8 が分布する地域で *Y. pseudotuberculosis* の分布は確認されていない。このように、病原性 *Yersinia* のある菌種・菌型が流行する地域では、*Yersinia* の再感染阻止に基づく「棲み分け」により長期間に亘り固有の菌種・菌型が維持されているものと考えられる。O:8 の主な分布地域はこれまでの疫学調査の結果から青森県津軽地区から秋田県、新潟県にかけてであるが、青森市より南部の野辺地地区では *Y. pseudotuberculosis* 5a がノネズミから分離され¹²⁶⁾、集団感染症も発生し¹⁵⁴⁾、O:8 の分布は確認されていない。このように、青森市の南部と北部に生息する野生動物に分布する *Yersinia* の菌種は異なる。これには優勢菌種を保菌した野生動物が定着するに至った歴史的背景や生息に適した地理的、生態学的条件などが影響しているものと推測される。わが国に生息する野生動物のほとんどは氷河期における気候変動に伴い大陸から移動し、病原細菌も宿主の移動に伴い新しい地域へ進出していった。今から、2万3000～1万3000年前の第四紀の間の氷河期には、日本海周辺の海峡が陸化することにより大陸南部から朝鮮半島経由で何回にもわたり野生動物が進出し、最終氷河期には北方系の動物が北から中部地方まで南下し、中部地方などでは南方系の動物と混在した。また、ベーリング海峡も陸化し北方系の動物が北アメリカ大陸へ進出していった¹¹⁵⁾。このことは、大陸から朝鮮半島経由でわが国へ進出した動物と共に *Y. pseudotuberculosis* が持ち込まれ、その後、O:8 を保菌した北方系の動物が沿海州からサハリンを経由し南下し東日本の一部に定着する一方、ベーリング海峡を経由し北アメリカ大陸へも進出したものと考えられる。また、ノネズミにおける *Yersinia* の流行には繁殖が大きく影響している。気候の温暖な西日本ではノネズミの繁殖は秋から春にかけてみられ、*Y. pseudotuberculosis* の流行は感受性の高い幼ネズミの増加する晩秋から春（11～5月）にみられる⁶³⁾。いっぽう、青森県津軽地方では、調査した11月と6月、8月のうちO:8は6月に成ノネズミ（アカネズミ、ヒメネズミ）9匹から、8月に成アカネズミ1匹から分離され、寒冷期に幼ネズミにおける流行は確認されていない⁹¹⁾。このように両地域の野生動物における *Yersinia* の生態の違いは両菌種の分布域に大きく影響しているものと考えられる。すなわち、*Y. pseudotuberculosis* の流行期には東日本のネズミはO:8感染により獲得した集団免疫により *Y. pseudotuberculosis* の侵入を阻止し、O:8の流行期には西日本で逆の現象が起こることにより、両菌種の拡散が阻止されているものと考えられる。

2) *Y. pseudotuberculosis* の分布

Table 7に世界各国から収集した菌株の由来と血清

型を示すが、ヨーロッパでは *Y. pseudotuberculosis* が野生動物に広く分布していることは本菌の発見当初からよく知られ、家畜、げっ歯類、鳥類など多くの動物に分布しその血清型は主に1a, 1b, 2a, 3であるが^{109, 173, 174)}、他に2b, 4a, 5aを含めた7血清型が確認されている⁸³⁾。極東アジアでは中国^{71, 120)}、韓国^{71, 120)}、極東ロシア^{71, 80)} などにおける分布状況が近年になり明らかとなり、血清型1aから15までの21血清型が分布している。

ヨーロッパに分布する血清型は20世紀に入りチュニジア、アルジェリア、モロッコ、南アフリカなどでげっ歯類から分離され、ヨーロッパと同一の血清型がアフリカ大陸にも分布していることが確認されたが¹¹⁸⁾、これらの菌株はヨーロッパから伝播したものか、アフリカに古くから分布していたものかは明らかでない。しかし、*Yersinia* を保菌しない有袋類が生息していたオーストラリアやニュージーランドでも、ヒトと家畜、げっ歯類からヨーロッパに分布する血清型が分離されており、これらの菌株は18世紀後半から19世紀前半にかけてのヨーロッパや南アフリカからの移民によりヒトや家畜と共に持ち込まれたと指摘されている¹⁴⁹⁾。このことは家畜に分布する *Y. pseudotuberculosis* がヨーロッパの菌株と同一血清群で遺伝学的性状も同じであることで確認されている。わが国では1970年以後の調査で、タヌキ、ノネズミ、鳥類などの野生動物^{56, 58, 63, 65, 69, 71, 126, 157, 160)}、家畜^{57, 60, 64, 180)}、愛玩動物^{37, 57, 61, 175)}、環境^{69, 72, 73, 74, 103)} などに *Y. pseudotuberculosis* が広く分布しており、ヒトは野生動物に汚染された水^{74, 75, 102, 103, 143)} や野菜⁸⁰⁾ を介し感染するが、汚染食肉^{45, 52, 53, 55, 147)} を介しても感染すると考えられている。

Y. pseudotuberculosis の起源について、世界中から収集した菌株の血清型とpYVの制限酵素切断 (REAP) パターンを用い解析したが⁷¹⁾ (Table 8)、pYVは長期間の保存や高温での培養により容易に脱落するため、その全容を明らかにすることはできなかった。近年、*Y. pseudotuberculosis* の病原性を規定するHPI^{22, 24, 132)} とYPM^{1, 104, 105, 177)} に関する研究が進展し、両病原因子の型別を組み合わせることで、*Y. pseudotuberculosis* の地理的分布の違いを明らかにした^{83, 85)}。Table 9に示すように、*Y. pseudotuberculosis* はHPIとYPMの分類により、地理的分布および病原性に特徴を持つ二つの主要なクローンを含む6亜型に分類された。

① 極東アジアに分布し発疹などの多彩な全身症状を引き起こす主要なクローンはYPMa⁺、HPI⁻極東全身性病原型で血清型1b, 2a, 2b, 2c, 3, 4a, 4b, 5a, 5b, 6, 10, 15に属す。本病原型は欧米には分布していない。

② ヨーロッパおよびヨーロッパの住民が移住したオセアニア、南北アメリカに分布し腸炎や腸間膜リンパ節炎の原因となる主要なクローンはYPMs⁻、HPI⁺ヨーロッパ腸炎病原型で血清型1a, 1bに属す。本病原型には極東アジア、主に中国で分離される血清型3, 5b

Table 7 世界各国から収集した *Y. pseudotuberculosis* の由来と血清

地域	由来	合計	血清型																					
			1a	1b	1c	2a	2b	2c	3	4a	4b	5a	5b	6	7	9	10	11	12	13	14	15		
欧米		296	58	30			19	15	16	1		10												
ヨーロッパ	ヒト	20	9	5			2		3			1												
	ブタ	1							1															
	ウマ	4		1						3														
	ウサギ	3	2				1																	
	モルモット	1	1																					
	ネコ	1	1																					
	ノウサギ	7	2	3				2																
	野鳥	75	34	18				13	1			9												
オセアニア	ヒト	1							1															
	ブタ	66					7		59															
	乳牛	5	2	1					2															
	肉牛	13	1						12															
	ヤギ	32	1						31															
	シカ(家畜)	15	2				9		4															
南アメリカ	バッファロー	24	2						22															
北アメリカ	ヒト	3	1	2																				
	サル	22							22															
	ブタ	3							3															
極東アジア		1939	5	2	13	2	12	115	65	253	104	565	208	209	50	38	11	17	12	2	4	1	53	
ロシア	ヒト	54		20						11	5	18												
	ノネズミ	37		23						6	7	1												
	トナカイ	3	3																					
	サケ	2	2																					
	野菜	12		3						2	3	4												
	土	2										2												
中国	ヒト	1								1														
	ブタ	3								2		1												
	ウサギ	17		6			2		4				3									2		
	ノネズミ	10			1	1	2		1		1			1								2	1	
韓国	ヒト	65		1								23												41
	ブタ	2								1		1												
	ニワトリ	1															1							
	ノネズミ	1										1												
	湧き水	19										7												12
日本	ヒト	530		41		10	41	10	12	4	2	12	60	140										
	ブタ	312		40			17	20	146	8	78	2	1											
	豚肉	2										2												
	乳牛、ヤギ	2		1				1																
	イヌ、ネコ	69		18			3	3	8	1	29	4		2	1									
	サル	41		17						1	19	1		3										
	ケープハイラックス	5										5												
	ウサギ	17		4			1	1	1			2		8										
	モルモット	8		2								2			2									
	タヌキ	200		7			25	8	8	40	60	18	14	2	2					15	1			
	ノネズミ	105		2			2	3	32	9	15	16	3	15	5	2						1		
	モグラ	25										6	1	11	2	3					2			
	他の野生動物	30		1			6	1	6	2	8	3	1	2										
	野鳥	10		1					6			3												
	河川水	352		25	1	1	15	19	3	24	73	96	38	12	28	5	2	8	2					
	土	2		1					1															
合計		2235	63	243	2	12	134	80	414	107	565	218	209	50	38	11	17	12	2	4	1	53		

Table 8 *Y. pseudotuberculosis* の病原性プラスミドの制限酵素切断パターンによる分類

国	病原性プラスミドの制限酵素 (Bam HI) 切断パターン (REAP)																																						
	1a	1b	2b			2c			4a			4b			5a	5b																							
total	A	B	D	E	F	H	O	B	D	H	I	J	G	I	B	C	D	N	B	L	B	D	G	H	K	L	M	B	H	I	E	I	P	B	I	D	B		
日本	590	3	51	3	17	4	3	1	1	21	25	10	8	33	16	13	5	1	69	25	113	4	21	12	1	1	4	34	81	1	4	2	3	39					
韓国	62																																						
中国 (広西省)	6	2												3																									
中国 (寧夏回族自治区)	2																																						
ロシア	105	5	42											16	3		2																						
カナダ	2		2																																				
ヨーロッパ	18	10	4							1		1																											
オーストラリア	9	3	1							2		2																											
合計	794	5	13	7	93	8	17	4	3	4	1	21	25	3	10	8	52	3	16	18	20	1	69	72	113	4	21	12	1	1	4	34	1	81	1	4	2	3	39

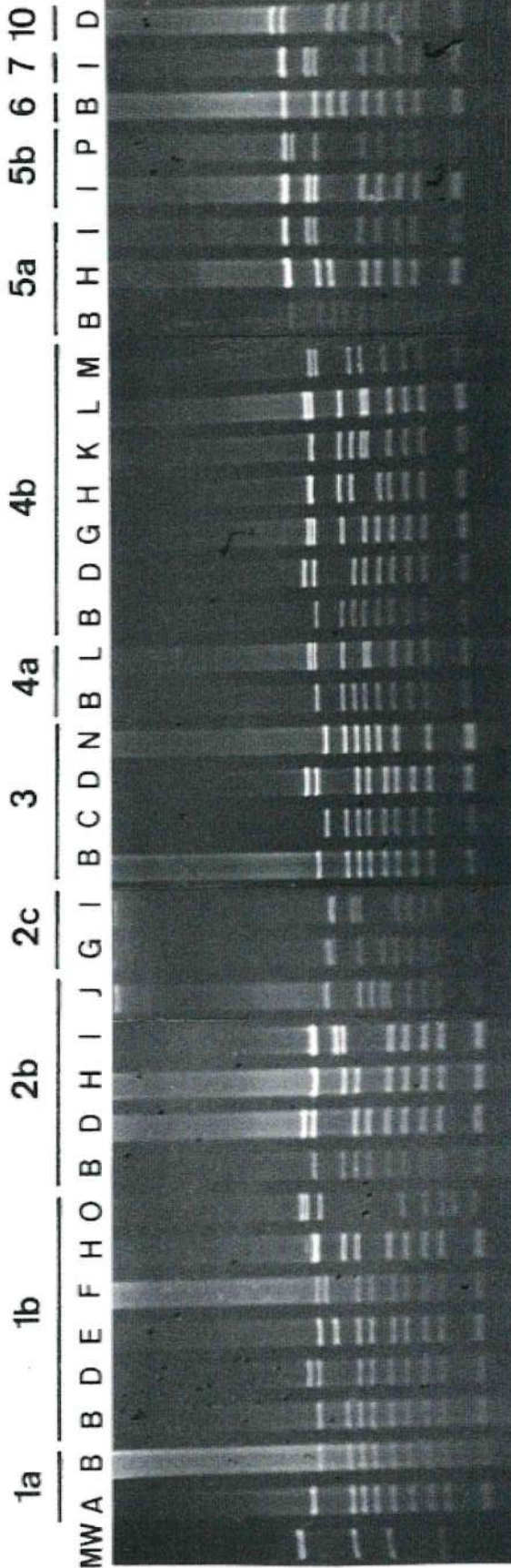


Table 9 *Y. pseudotuberculosis* の遺伝子病原型

遺伝子型	病原因子保有状況					dYV 保有率	MF ^a	病原性または病原型	血清型の地域分布		材料別分布状況 (%)				
	HPI	R-HPI	YPMa	YPMb	YPMc				欧米	極東	患者	動物	環境	菌株数	
1	+	-	+	-	-	56	+	病原性		1b,3,5a,5b,15	44	56		9	
2	+	-	-	-	-	49	+	ヨーロッパ胃腸炎型 (極東株を除く)	1a,1b	1a,3,5b,13,14	16	84		99	
3	-	-	+	-	-	77	+	極東全身感染型		1b,1c,2a,2b, 2c,3,4a,4b,5a,5b,6,7,10, 15	39	42	19	1,589	
4	-	-	-	+	-	0	-	非病原性		1b,5a,5b,6,7, 9,10,11,12		54	モグラ, ノネズミ	46	93
5	-	+	-	-	+	89	-	ヨーロッパ弱病原型	3	3	2	98	ブタ	235	
6	-	-	-	-	-	50	+	病原性	1b,2a,2b, 3,5a	1b,2a,2b,2c, 3,4a,4b,5a,5b,6,7,10,11, 13,15	8	74	18	210	

a:メリビオースの醗酵性

の一部と血清型13,14の数株も属す。

③ YPMa⁺, HPI⁺ 病原型の血清型1b,3,5a,5b,15は極東アジアに分布し、現在のところ9株確認されている。

④ R-HPI⁺, YPMc⁺ ヨーロッパ弱病原型にはメリビオース非分解性の血清型3が属し、ヒトに対する病原性は弱い。欧米のブタに分布する血清型3は全て本病原型であり、わが国では一部地域のブタに分布している。

⑤ HPI⁻, YPMs⁻ 病原型はヒトに対し病原性を持ち地域に関係なく全ての血清型に見られる。

⑥ YPMb⁺, HPI⁻ 非病原型はメリビオース非分解性の血清型1b,5a,5b,6,7,9,10,11,12に属し、わが国のモグラなどの野生動物と環境に広く分布している。

このように、*Y. pseudotuberculosis* の遺伝子型は極東アジアに分布するYPMa⁺, HPI⁻ 極東全身性病原型およびYPMb⁺, HPI⁻ 非病原型と欧米に分布するYPMs⁻, HPI⁺ ヨーロッパ腸炎病原型およびR-HPI⁺, YPMc⁺ ヨーロッパ弱病原型の2グループに大別され、その東西の分布境界線はウラル山脈西部地域にあると推察されている⁸⁰⁾。前者は中国やロシアにも分布しており、わが国へは2万3000~1万3000年前の第四紀の間の氷河期に大陸からの野生動物の移動により持ち込まれ、西日本を中心に山間部に生息する野生動物に定着したものと考えられる。後者は上述したように17世紀から18世紀にかけてのヨーロッパからの移民により新大陸へ伝播された。後者のうちR-HPI⁺, YPMc⁺ ヨーロッパ弱病原型の血清型3は20世紀後半の養豚業の振興と豚肉の需要の増大に伴うブタおよび豚肉の輸出によりわが国へも伝播され、地域によっては本菌型がブタに分布している。

なお、*Y. pseudotuberculosis* の疫学の詳細についてはThe Prokaryotes⁸¹⁾に記載しているので参照されたい。

3) *Y. pestis* の分布

Y. pestis は *Y. pseudotuberculosis* から進化した。*Y. pseudotuberculosis* は動物と自然環境の間を糞口感染経路により循環し維持されていたが、2万年前に大陸内部の乾燥地帯で糞口感染経路を失った *Y. pseudotuberculosis* がノミによる伝播経路を獲得し *Y. pestis* へと進化し、中国、中央アジア、中近東、中央アフリカなどの乾燥地帯に広まったと推察されている^{2, 20)}。Fig. 6に *Y. pestis* の病巣地帯とペストの伝播経路を示す。ヨーロッパでは1500年前を最初に3次にわたる大流行が記録され、それぞれの原因菌はその地理的背景から3生物型に分類される。第1次パンデミーの原因の古典型はアフリカの東部と中部地域を生誕地とし、中央アフリカから中央アジアに伝播した。第2次パンデミーの原因の地中海型は中央アジアで誕生しイランや西トルキスタン、ウズベキスタン、カザグスタン、タジクスタン、コーカサスなどに分布している。第3次パンデミーの原因で中国の雲南省を源とする海洋型は世界各地に伝播し、定着している。しかし、中国でのペストの流行はヨーロッパよりも遙かに早く、すでに紀元前300年頃に記録され、流行を繰り返していた。現在では、*Y. pestis* は東北地方の吉林省から内蒙古、チベット、雲南省にかけての内陸部の草原地帯の10のペスト自然疫源地に分布している。これらのペスト自然疫源地は地理的位置と保菌動物などの特徴により分類され、そこに分布する *Y. pestis* はその指標性状により17の生態型に分けられている⁸²⁾。この生態型はヒトへの病原性やネズミにおける流行性などで違いがあり、ヒトに対し病原性を持たない型もある。

Y. pestis の起源は主にヨーロッパで流行した生物型について検討され、古典型は歴史上ヨーロッパで最初に大流行したことから、地中海型と海洋型の祖先のように思われがちであるが、3生物型の生化学性状は大きく異なり、IS100の系統発生樹解析によっても古典

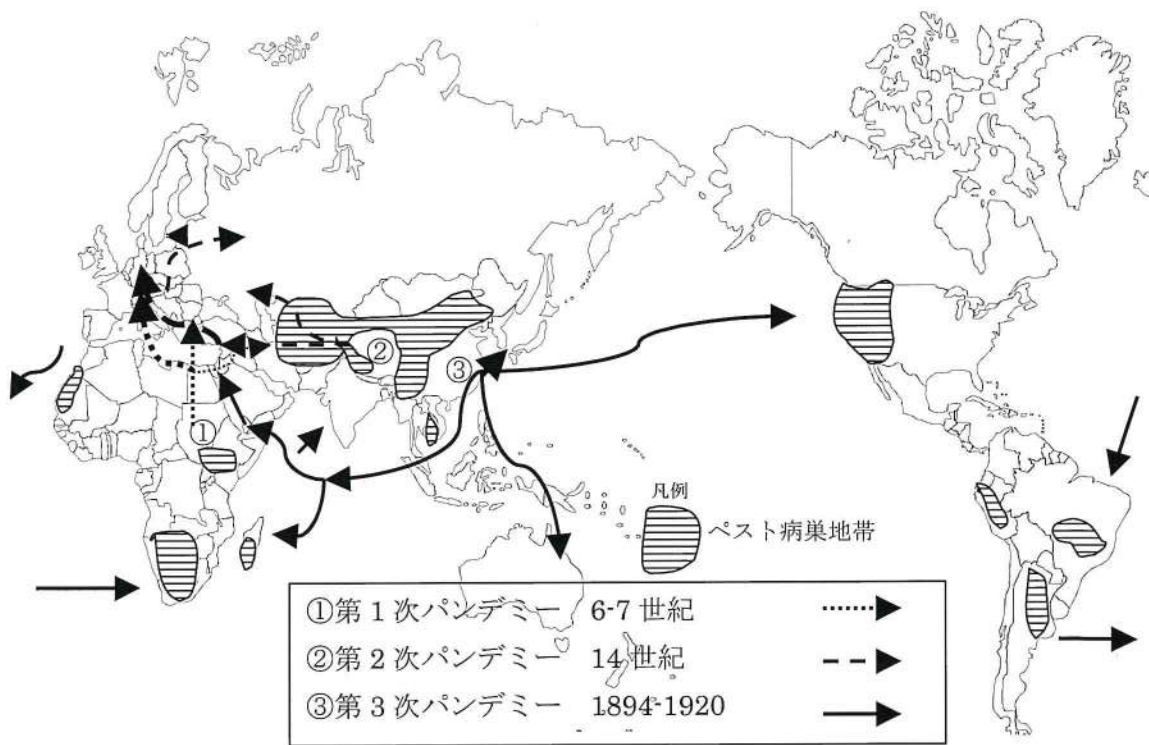


Fig. 6 世界におけるペスト病巣地帯とペストの伝播 (2)

型と地中海型は海洋型よりも遙か昔に進化したことが知られている⁹⁾。しかし、その祖先と進化の過程は明らかではない。最近、Skurnikら¹⁴⁸⁾によって*Y. pseudotuberculosis*から*Y. pestis*への進化について興味深い報告がなされた。それによると第3次パンデミーで雲南省から世界中に拡散した海洋型*Y. pestis*のcryptic O抗原遺伝子の塩基配列は1982年に島根県の大東町で男児から分離された*Y. pseudotuberculosis*血清型1bのO抗原遺伝子と98.9%同じであり、海洋型の*Y. pestis*は*Y. pseudotuberculosis*血清型1bから進化したことが明らかにされた。このことは、氷河期に大陸から分かれ日本に定着した*Y. pseudotuberculosis*血清型1bは日本の山間部の湿潤な環境に保存されてきたが、大陸の過酷な自然環境に残された菌株はノミへの定着能力を獲得し*Y. pestis*へと進化したことを示唆している。*Y. pseudotuberculosis*から*Y. pestis*への進化は血清型1bとその亜系から始まったのか、他の血清型からも始まったのかは、古典型や地中海型の*Y. pestis*と欧米や中近東などに分布する*Y. pseudotuberculosis*、さらには中国に分布する17生物型にも及ぶ*Y. pestis*と極東アジアに分布する多彩な血清型の*Y. pseudotuberculosis*を比較することにより初めて明らかにされるであろう。

第3次パンデミーで*Y. pestis*は世界各地へ拡散し、東南アジア、マダガスカル、南北アメリカなどへ侵入・定着したが、わが国や韓国、オーストラリアなどへは定着することはなかった。これは、*Y. pseudotuberculosis*や*Y. enterocolitica*が分布する地域では野生

動物が*Yersinia*に対し免疫され*Y. pestis*に対するバリアーとなっているためと考えられている⁷⁾。特に、有袋類しか生息していなかったオーストラリアへは、移民により*Y. pseudotuberculosis*や*Y. enterocolitica*を保菌した家畜、愛玩動物さらには野生動物が持ち込まれバリアーとなったと考えられる。わが国へペストが侵入した明治23年(1890年)から大正15年(1926年)の28年間には、港湾都市で主にイエネズミに感染が広まり、ドブネズミやヒトへのペストの流行が広まったが¹⁴⁹⁾、山間部に生息するノネズミは*Y. pseudotuberculosis*により免疫されており、*Y. pestis*のノネズミへの流行は阻止された。しかし、*Y. enterocolitica* O:8が分布していたアメリカ合衆国西海岸では免疫学的バリアーが破壊され*Y. pestis*はプレリードッグなどの野生動物に感染し、定着した。これはV抗原の型が*Y. enterocolitica* O:8 (LcrV-YenO:8) とその他の病原性*Yersinia* (LcrV-Yps) との間で異なるためと考えられている¹⁵⁰⁾。

現在、中国では内陸部のペスト自然疫源地に*Y. pestis*が分布しているが、豚肉を摂食する食習慣を持つ漢民族の集落では、飼育されている在来種のブタや集落周辺に生息する小型げっ歯類に*Y. enterocolitica* O:9が分布し、集落への*Y. pestis*の侵入を阻止している。このことは、中国大陸では病原性*Yersinia*の分布に適した宿主および地理的条件に適応し、病原性*Yersinia*の3菌種は免疫学的バリアーに守られモザイク状に分布しているものと考えられる。

7. おわりに

わが国における *Yersinia* の研究の歴史は古く、1894年に Kitasato¹⁰⁰⁾ が香港において *Yersinia* と同時期に *Y. pestis* を発見したのに始まり、1913年には Saisawa¹⁵⁷⁾ が *Y. pseudotuberculosis* による感染症の研究を行った。その後しばらくは *Yersinia* の研究は低調であったが、1972年⁸⁾ 179) に *Y. enterocolitica* による集団食中毒事例の相次ぐ発生を契機に、*Yersinia* の研究が急激に活発となり、20年の間に *Y. enterocolitica* と *Y. pseudotuberculosis* 感染症の診断、予防のための基礎的、生態学的研究が著しく進展した。これにあわせ、*Y. enterocolitica* の主な感染源である豚肉処理・加工・流通・消費に至るフード・チェーンにおける衛生管理の改善および *Y. pseudotuberculosis* 感染症が発生する山間部における簡易水道の普及などによりわが国における *Yersinia* 感染症は減少しつつある。いっぽう、*Y. pestis* はその分布地域を地球規模で拡大し、野生保菌動物の輸入や地球温暖化現象による自然環境の異変により *Y. pestis* の拡散が危惧される。今後は、*Y. pestis* の拡散防止の観点に立った *Y. enterocolitica* と *Y. pseudotuberculosis* の研究が求められる時代が到来するであろう。

追 補：中国軍事医学科学院微生物流行病学研究所の揚瑞馥一派の中国に分布するペスト菌の DNA microarray analysis による進化と宿主適合性に関する研究 (D. Zhou *et al.* : DNA microarray analysis of genome dynamics in *Yersinia pestis* : Insights into bacterial genome microevolution and niche adaptation. *J. Bacteriol.* 186 : 5138~5146. 2004) により、中国のペスト自然疫源地13地域に分布するペスト菌は14種類の遺伝子型に分類された。中国への古典型ペスト菌の侵入経路は中央アジアから新疆ウイグル自治区へのルートと極東ロシアから吉林省へのルートに分けられ、新疆ウイグル自治区へ侵入したペスト菌はチベット自治区・青海省を経て南下し、雲南省ではイエネズミを主な媒介動物とする海洋型へ変異し、香港へ達し第三次パンデミーの発端となった。いっぽう吉林省へ侵入したペスト菌は西進し、内蒙古で地中海型へ変異し寧夏回族自治区まで到達した。また、非病原性の菌群を *microtus* 型と呼称し、吉林省北部と青海省東部における分布を報告した。これまで、中国におけるペスト菌の実態はほとんど報告されていなかったが、これらの報告を契機にペスト菌の起源と進化についての研究は急速に展開されるであろう。

参考文献

- 1) Abe, J. *et al.* : Evidence for superantigen production by *Yersinia pseudotuberculosis*. *J. Immunol.* 151:4183~4188. 1993.
- 2) Achtman, M. *et al.* : *Yersinia pestis*, the cause of plague, is a recently emerged clone of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 96:14043~14048. 1999.
- 3) Adesiyun, A. A. *et al.* Occurrence of virulence markers in species of *Yersinia* isolated from animals in Nigeria. *Vet. Microbiol.* 12:289~294. 1986.
- 4) Ahvonen, P.: Human yersiniosis in Finland. II. Clinical features. *An. Clin. Res.* 4:39~48. 1972.
- 5) Albrecht, H. Z. : Aetiologie der Enteritis follicularis suppurativa. *Wien. Klin. Wochenschr.* 23:991~994. 1910.
- 6) Aleksic, S. *et al.* : *Yersinia rohdei* sp. nov. isolated from human and dog feces and surface water. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 37:327~332. 1987.
- 7) Alonso, J.-M. *et al.* : Mechanisms of acquired resistance to plague in mice infected by *Yersinia enterocolitica* O3. *Current Microbiol.* 4:117~122. 1980.
- 8) Asakawa, Y. *et al.* : Two community outbreaks of human infection with *Yersinia enterocolitica*. *J. Hyg.*, 71:715~723. 1973.
- 9) Baba, K. *et al.* : Cases of *Yersinia pseudotuberculosis* infection having diagnostic criteria of Kawasaki disease. *Contrib. Microbiol. Immunol.* 12:292~296. 1991.
- 10) Bacot, A. W., and Martin, C. J. : Observations on the mechanisms of the transmission of plague by fleas. *J. Hyg.* 13:423~439. 1914.
- 11) 番場伸一：泉熱，所謂異型猩紅熱。日本伝染病学会編，南江堂，東京1953.
- 12) Bercovier, H. *et al.* : Biochemical, serological, and phage typing characteristics of 459 *Yersinia* strains isolated from a terrestrial ecosystem. *Current Microbiol.* 1:353~357. 1978.
- 13) Bercovier, H. *et al.* : Intra- and interspecies relatedness of *Yersinia pestis* by DNA hybridization and its relationship to *Yersinia pseudotuberculosis*. *Curr. Microbiol.* 4:225~229. 1980.

- 14) Bercovier, H. *et al.* : *Yersinia aldovae* (Formerly *Yersinia enterocolitica*-like group X2), a new species of *Enterobacteriaceae* isolated from aquatic ecosystems. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 34:166~172. 1984.
- 15) Bercovier, H. *et al.* : *Yersinia kristensenii*, a new species of *Enterobacteriaceae* composed of sucrose-negative strains. *Curr. Microbiol.* 4:219~224. 1980.
- 16) Bissett, M. L. : Yersiniosis in California. *Contrib. Microbiol. Immunol.* 5:159~168. 1979.
- 17) Blumberg, H. M. *et al.* : Molecular epidemiology of *Yersinia enterocolitica* O:3 infection: Use of chromosomal DNA restriction fragment length polymorphism. *J. Clin. Microbiol.*, 29:2368~2374. 1991.
- 18) Bogdanovitch, T. *et al.* : Use of O-antigen gene cluster-specific PCRs for the identification and O-genotyping of *Yersinia pseudotuberculosis* and *Yersinia pestis*. *J. Clin. Microbiol.* 41 :5103~5112. 2003.
- 19) Bottone, E. J. : *Yersinia enterocolitica*: The charisma continues. *Clin. Microbiol. Rev.* 10:257~276. 1997.
- 20) Brenner, D. J. *et al.* : *Yersinia intermedia*, a new species of *Enterobacteriaceae* composed of rhamnose-positive strains. *Curr. Microbiol.* 4:207~212.1980.
- 21) Brubaker R. R. : The genus *Yersinia*: biochemistry and genetics of virulence. *Curr. Top. Microbiol.* 12:127~133. 1972.
- 22) Carniel, E. : The *Yersinia* high-pathogenicity island. *Int. Microbiol.* 2:161~167. 1999.
- 23) Carniel, E. : Evolution of pathogenic *Yersinia*, some lights in the dark. *Advances in Exp. Med. Biol.* 529:3~11. 2003.
- 24) Carniel, E. *et al.* : Characterization of a large chromosomal 'high-pathogenicity island' in biotype 1B *Yersinia enterocolitica*. *J. Bacteriol.* 178:6743~6751. 1996.
- 25) Carnoy, C., and Simonet, M. *Yersinia pseudotuberculosis* superantigenic toxins. p.611~622. In J. E. Alouf and J. H. Freer (ed), *Bacterial Protein Toxins: A Comprehensive Sourcebook*, 2nd ed. Academic Press, London. 1999.
- 26) Carnoy, C. *et al.* : Superantigen YPMa exacerbated the virulence of *Yersinia pseudotuberculosis* in mice. *Infect. Immun.* 68:2553~2559. 2000.
- 27) Chiesa, C. *et al.* : Isolation of *Yersinia enterocolitica* serogroups O:8, biogroup 1B. *J. Clin. Microbiol.* 29:2680. 1991.
- 28) Cornelis, G. R. *et al.* : The *Yersinia* yop regulon. *Mol. Microbiol.* 3:1455~1459. 1989.
- 29) Devignat, R. : Bull. WHO. 4:247~263. 1951. (Mollaret, H. H.: *Contr. Microbiol. Immunol.* 13:1~4. 1995.)
- 30) Doyle, M. P. *et al.* : Isolation of virulent *Yersinia enterocolitica* from porcine tongues. *Appl. Environ. Microbiol.* 42:1253~1257. 1995.
- 31) Ewing, W. H. *et al.* : *Yersinia ruckeri* sp. nov., the redmouth (RM) bacterium. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 28:37~44.1978.
- 32) Frederiksen, W. : A study of some *Yersinia pseudotuberculosis*-like bacteria ("*Bacterium enterocolitica*" and "*Pasteurella X*"). *Scandinavian Congress of Pathology and Microbiology.* 14:103~104. 1964.
- 33) Fukushima, H. *et al.* : Role of the fly in the transport of *Yersinia enterocolitica*. *Appl. Environ. Microbiol.*, 38:1009~1010, 1979.
- 34) Fukushima, H. *et al.* : Intrafamilial cases of *Yersinia enterocolitica* appendicitis. *Microbiol. Immunol.* 25:71~73, 1981.
- 35) Fukushima, H. *et al.* : Isolation of *Yersinia* spp. from bovine feces. *J. Clin. Microbiol.* 18:981~982, 1983.
- 36) Fukushima, H. *et al.* : Ecological study of *Yersinia enterocolitica*. I. Dissemination of *Y. enterocolitica* in pigs. *Vet. Microbiol.* 8:469~483, 1983.
- 37) Fukushima, H. *et al.* : Prospective systematic study of *Yersinia* spp. in dogs. *J. Clin. Microbiol.* 19:616~622, 1984.
- 38) Fukushima, H. *et al.* : Significance of milk as a possible source of infection for human yersiniosis. Incidence of *Yersinia* organisms in raw milk in Shimane Prefecture, Japan. *Vet. Microbiol.* 9:139~146, 1984.
- 39) Fukushima, H. *et al.* : Ecological study of *Yersinia enterocolitica*. II. Experimental infection with *Y. enterocolitica* in pigs. *Vet. Microbiol.* 9:375~381, 1984.
- 40) Fukushima, H. *et al.* : Ecological study of *Yersinia enterocolitica*. III. Cross-protection against fecal excretion between *Y. enterocolitica* serovars 3 and 5,27 in pigs. *Vet. Microbiol.* 9:383~389, 1984.
- 41) Fukushima, H. *et al.* : *Yersinia* spp. in surface water in Matsue, Japan. *Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig.* B179:235~247, 1984
- 42) Fukushima, H. *et al.* : Biochemical heterogeneity of serotype O3 strains of 700 *Yersinia* strains isolated from humans, other mammals, flies, animal feed, and river water. *Current Microbiol.* 11:149~154, 1984.

- 43) Fukushima, H. *et al.* : Epidemiological study of *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* infections in Shimane Prefecture, Japan. *Zbl. Bakt. Hyg.*, I. Abt. Orig. B180:515~527, 1985.
- 44) Fukushima, H. *et al.* : Presence of zoonotic pathogens (*Yersinia* spp., *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp., and *Leptospira* spp.) simultaneously in dogs and cats. *Zbl. Bakt. Hyg.*, I. Abt. Orig. B181:430~440, 1985.
- 45) Fukushima, H. : Direct isolation of *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* from meat. *Appl. Environ. Microbiol.* 50:710~712, 1985.
- 46) Fukushima, H, and M. Tsubokura : *Yersinia enterocolitica* biotype 3B serotype O3 phage type II infection in pigs. *Jpn. J. Vet. Sci.* 47:1011~1015, 1985.
- 47) Fukushima, H. : *Yersinia enterocolitica* serotype O3 in naturally infected raw pork. *Jpn. J. Vet. Sci.* 48:183~187, 1986.
- 48) Fukushima, H. *et al.* : Suppression of heat-stable enterotoxin production by *Yersinia* spp. in milk. *Vet. Microbiol.* 11:163~172, 1986.
- 49) Fukushima, H, and M. Gomyoda : Inhibition of *Yersinia enterocolitica* serotype O3 by natural microflora of pork. *Appl. Environ. Microbiol.* 51:990~994, 1986
- 50) 福島 博 : 島根県における *Yersinia* 感染症. メディヤサークル, 31:328~336, 1986.
- 51) 福島 博 : 飼育ブタにおける *Yersinia enterocolitica* 感染の実態. メディヤサークル, 31:368~373, 1986.
- 52) Fukushima, H. *et al.* : Occurrence of *Yersinia* spp. in raw beef, pork and chicken. *Zbl. Bakt. Hyg.* B 184:50~59, 1987.
- 53) Fukushima, H. *et al.* : Raw beef, pork and chicken in Japan contaminated with *Salmonella* sp., *Campylobacter* sp., *Yersinia enterocolitica*, and *Clostridium perfringence*—A comparative study. *Zbl. Bakt. Hyg.* B 184:60~70, 1987.
- 54) Fukushima, H. *et al.* : Epidemiological study of *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* in Shimane Prefecture, Japan. *Contr. Microbiol. Immunol.* 9:103~110, 1987.
- 55) Fukushima, H. : *Yersinia pseudotuberculosis* seotype 4b in experimentally contaminated raw pork. *Jpn. J. Vet. Sci.* 49(6):1135~1136, 1987.
- 56) 福島 : *Yersinia pseudotuberculosis* の保菌動物と感染源としての役割. モダンメディア, 33:363~370, 1987.
- 57) 福島 博 : 家畜および愛玩動物におけるエルシニア属菌の保菌実態. 獣医畜産新報, 796:24~28, 198.
- 58) Fukushima, H. *et al.* : *Yersinia pseudotuberculosis* infection contracted through water contaminated by a wild animal. *J. Clin. Microbiol.* 26:584~585, 1988.
- 59) Fukushima, H. *et al.* : Isolation of sucrose-negative *Yersinia enterocolitica* biotype 3 serotype O3 strains and their pathogenicity. *Current Microbiol.* 17:199~202, 1988.
- 60) Fukushima, H. *et al.* : Role of the contaminated skin of pigs in fecal *Yersinia* contamination of pig carcasses at slaughter. *Fleischwirtsch.* 69:369~372, 1989.
- 61) Fukushima, H. *et al.* : Cat-contaminated environmental substances lead to *Yersinia pseudotuberculosis* infection in children. *J. Clin. Microbiol.* 27(12): 2706~2709, 1989.
- 62) 福島博ら : エルシニア感染症およびエルシニアの生態. 日本獣医師会雑誌, 42:829~840, 1989.
- 63) Fukushima, H. *et al.* : Mice and moles inhabiting mountainous areas of Shimane peninsula as sources of infection with *Yersinia pseudotuberculosis*. *J. Clin. Microbiol.* 28:2448~2455, 1990.
- 64) Fukushima, H. *et al.* : Contamination of pigs with *Yersinia* at the slaughterhouse. *Fleischwirtsch.* 70:1300~1302, 1990.
- 65) Fukushima, H., and M. Gomyoda : Intestinal carriage of *Yersinia pseudotuberculosis* by wild birds and mammals in Japan. *Appl. Environ. Microbiol.* 57:1152~1155, 1991.
- 66) Fukushima, H. *et al.* : Wild animals as the source of infection with *Yersinia pseudotuberculosis* in Shimane Prefecture, Japan. *Contri. Microbiol. Immunol.* 12:1~4, 1991.
- 67) Fukushima, H. : Susceptibility of wild mice to *Yersinia pseudotuberculosis* and *Yersinia enterocolitica*. *Zbl. Bakt.* 275:530~540, 1991.
- 68) 福島 博 : わが国におけるエルシニア感染症の発生頻度. メディヤサークル, 34:360~365, 1991.
- 69) Fukushima, H. : Direct isolation of *Yersinia pseudotuberculosis* from fresh water in Japan. *Appl. Environ. Microbiol.* 58(8):2688~2690, 1992.
- 70) Fukushima, H. *et al.* : Differentiation of *Yersinia enterocolitica* serotype O:5,27 strains by phenotypic and molecular techniques. *J. Clin. Microbiol.* 31:1672~1674, 1993.
- 71) Fukushima, H. *et al.* : Restriction endonuclease analysis of virulence plasmids for molecular epidemiology of *Yersinia pseudotuberculosis* infections. *J. Clin. Microbiol.* 32:1410~1413, 1994.

- 72) Fukushima, H. *et al.* : Selective isolation from HeLa cell lines of *Yersinia pseudotuberculosis*, pathogenic *Y. enterocolitica* and enteroinvasive *Escherichia coli*. *Zbl. Bakt.* 280:332~337, 1994.
- 73) 福島 博 : 直接アルカリ処理法およびHeLa細胞処理法による河川水からの*Yersinia pseudotuberculosis*の分離. メディヤサークル, 39:55~59, 1994.
- 74) Fukushima, H. *et al.* : Isolation of *Yersinia pseudotuberculosis* from river waters in Japan and Germany using direct KOH and HeLa cell treatment. *Zbl. Bakt.* 282:40~49, 1995.
- 75) Fukushima, H., and M. Gomyoda : Restriction endonuclease analysis of plasmid DNA of *Yersinia pseudotuberculosis* infections in Shimane Prefecture, Japan. *Zbl. Bakt.* 282:498~506, 1995.
- 76) Fukushima, H. *et al.* : HeLa cell treatment facilitates isolation of *Yersinia enterocolitica* from imported meat and fowl. *Contrib. Microbiol. Immunol.* 13:120~122, 1995.
- 77) Fukushima H. *et al.* : Putative origin of *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* in Japan. *Contrib. Microbiol. Immunol.* 13:67~70, 1995.
- 78) 福島 博 : 日本に分布する*Yersinia enterocolitica*血清型O:3およびO:5,27の起源. メディヤサークル, 41:24~30, 1996.
- 79) Fukushima, H. *et al.* : Introduction into Japan of pathogenic *Yersinia* through imported pork, beef and fowl. *Int. J. Food. Microbiol.* 35:205~212, 1997.
- 80) Fukushima, H. *et al.* : Putative origin of *Yersinia pseudotuberculosis* in western and eastern countries. A comparison of restriction endonuclease analysis of virulence plasmid. *Zent. bl. Bakteriologie.* 288:93~102, 1998.
- 81) Fukushima, H. *et al.* : Genetic variation of *Yersinia enterocolitica* serotype O:9 strains detected in samples from western and eastern countries. *Zent. bl. Bakteriologie.* 288:167~174, 1998.
- 82) Fukushima H. *et al.* : *Yersinia enterocolitica* O9 as a possible barrier against *Y. pestis* in natural plague foci in Ningxia. *Current Microbiology* 42:1~7, 2001.
- 83) Fukushima, H. *et al.* : Geographical heterogeneity between Far East and Western countries in prevalence of the virulence plasmid, the superantigen *Yersinia pseudotuberculosis*-derived mitogen and the high-pathogenicity island among *Yersinia pseudotuberculosis* strains. *J. Clin. Microbiol.* 39: 3541~3547, 2001.
- 84) Fukushima H. : *Yersinia pseudotuberculosis*, Epidemiology of *Yersinia pseudotuberculosis*, THE PROKARYOTES, Springer-Verlag New York, Inc. 発行1999~2002版, オンライン版
<http://link.springer-ny.com/link/service/books/10125/>
- 85) Fukushima, H. : Molecular epidemiology of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 529:357~8. 2003.
- 86) 東出正人ら : 糞便由来*Yersinia enterocolitica*血清型O3菌の各種性状. 日本臨床微生物学雑誌. 8:16~20. 1998.
- 87) 高崇華ら : 中国におけるペストに関する研究とその防疫活動の現状. メディヤサークル. 0 : 2~8. 1995.
- 88) Gehring, A. M. *et al.* : Iron acquisition in plague-modular logic in enzymatic biogenesis of yersiniabactin by *Yersinia pestis*. *Chem. Biol.* 5:573~586. 1998.
- 89) Hanski C. *et al.* : Immunohistochemical and electron microscopic study of interaction of *Yersinia enterocolitica* serotype O8 with intestinal mucosa during experimental enteritis. *Infect. Immun.* 57:673~678. 1989.
- 90) Hayashidani, H. *et al.* : Infectivity and pathogenicity of *Yersinia enterocolitica* serovar O:8 to wild rodents in Japan. *J. Vet. Med. B.* 41:504~511, 1994.
- 91) Hayashidani, H. *et al.* : Potential source of sporadic human infection with *Yersinia enterocolitica* O:8 in Aomori Prefecture, Japan. *J. Clin. Microbiol.* 33:1253~1257. 1995.
- 92) Hayashidani, H. *et al.* : Molecular genetic typing of *Yersinia enterocolitica* O:8 isolated in Japan. *Advances in Exp. Med. Biol.* 529:363~365. 2003.
- 93) Hinnebusch, B. J. *et al.* : Role of the *Yersinia pestis* hemin storage (hms) locus in the transmission of plague by fleas. *Science* 273:367~370. 1996.
- 94) Hinnebusch, B. J. *et al.* : Murine toxin of *Yersinia pestis* shows phospholipase D activity but is not required for virulence in mice. *Int. J. Med. Microbiol.* 290:483~487. 2000.
- 95) Hinnebusch, B. J. *et al.* : High-frequency conjugative transfer of antibiotic resistance genes to *Yersinia pestis* in the flea midgut. *Mol. Microbiol.* 46:349~354. 2002.
- 96) Hinnebusch, B. J. *et al.* : Role of *Yersinia* murine toxin in survival of *Yersinia pestis* in the midgut of the flea vector. *Science* 296:733~735. 2002.
- 97) Hosaka, S. *et al.* : *Yersinia enterocolitica* serotype O:8 septicemia in an otherwise healthy adult: Analysis of chromosome DNA pattern by pulsed-field gel electrophoresis. *J. Clin. Microbiol.* 35:3346~3347. 1997.
- 98) Ichinohe, H. *et al.* : First isolation of *Yersinia enterocolitica* serotype O:8 in Japan. *J. Clin. Microbiol.*

- 29:846~847. 1991.
- 99) ICSB Judicial Commission. Option 60. Rejection of the name *Yersinia pseudotuberculosis* subsp. *pestis* (van Loghem) Bercovier *et al.* 1981 and conservation of the name *Yersinia pestis* (Lehman and Neumann) van Loghem 1944 for the plague bacillus. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 35:540. 1985.
 - 100) Inuma, Y. *et al.* : 1992. Isolation of *Yersinia enterocolitica* serovar O8 from free-living small rodents in Japan. *J. Clin. Microbiol.* 30:240~242. 1992.
 - 101) Inoue, M. *et al.* : Community outbreak of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Microbiol. Immunol.* 28:883~891. 1984.
 - 102) Inoue, M. *et al.* : Three outbreaks of *Yersinia pseudotuberculosis* infection. *Zbl. Bakt. Hyg. B* 186:504~511. 1988.
 - 103) Inoue, M. *et al.* : Isolation of *Yersinia pseudotuberculosis* from water. *Zbl. Bakt. Hyg. B* 186:338~343. 1988.
 - 104) 泉仙助ら : 最近金沢市内に流行せる一種の猩紅熱発疹性熱性病に就いて. *児科雑誌*, 347 : 667~689. 1929.
 - 105) Kaneko, K., and Hashimoto, N. : Occurrence of *Yersinia enterocolitica* in wild animals. *Appl. Environ. Microbiol.* 41:635~638. 1981.
 - 106) Kitasato, S. : The bacillus of bubonic plague. *Lancet* 2:428~430. 1894.
 - 107) Knapp, W. : Weitere Beobachtungen zur Klinik, Epidemiologie und Diagnose der menschlichen Pseudotuberkulose. *Nord. Vet. Med.* 16:18~30. 1964.
 - 108) 陸桂珍ら : 我国耶氏菌基本特性和病原性研究. 小腸結腸耶氏菌科学論文 編 p113~117. 全国小腸結腸耶氏菌科研協作組, 1985~1987
 - 109) Mair, N. S. : Sources and serological classification of 177 strains of *Pasteurella pseudotuberculosis* isolated in Great Britain. *J. Path. Bacteriol.* 90:275~278. 1965.
 - 110) Mair, N. S. : Yersiniosis in wildlife and its public health implications. *J. Wildl. Dis.* 9:64~71. 1973.
 - 111) Malassez, L., and Vignal, W. : Tuberculose zoologique (forme ou espece de tuberculose sans bacilles). *Arch. Physiologie.* 2:369~412. 1883
 - 112) Maruyama, T. : *Yersinia enterocolitica* infection in humans and isolation of the microorganism from pigs in Japan. *Contr. Microbiol. Immunol.* 9:48~55. 1987.
 - 113) Masshof, W. : Die Pseudotuberkulose des Menschen. *Dtsch. Med. Wsch.* 87:915~920. 1962.
 - 114) Mazigh, D. *et al.* : Role of the virulence-associated plasmids of *Yersinia enterocolitica* on its immunogenicity against *Y. pestis*. *Ann. Microbiol.* 135B:283~290. 1984.
 - 115) 緑川亨 : 氷河期. P1148~1155. 科学の辞典, 第三版, 岩波書店1985.
 - 116) Miller V. L., and Falkow, S. : Evidence for two genetic loci in *Yersinia enterocolitica* that can promote invasion of epithelial cells. *Immun.* 56:1242~1248. 1988.
 - 117) Mollaret, H. H. *et al.* : Summary of the data received at the WHO reference center for *Yersinia enterocolitica*. *Contrib. Microbiol. Immunol.* 5:174~184. 1979
 - 118) Mollaret, H. H.: Fifteen centuries of yersiniosis. *Contr. Microbiol. Immunol.* 13:1-4. 1995.
 - 119) 森田秀實 : 日本の検疫所におけるペスト防疫の歴史. *メヂヤサークル*40:9~16. 1995.
 - 120) 永野ら : 中国および韓国における *Yersinia pseudotuberculosis* の分布 *メヂヤサークル*41:31~36. 1996.
 - 121) Nagano, T. *et al.* : Identification of pathogenic strains within serogroups of *Yersinia pseudotuberculosis* and the presence of non-pathogenic strains isolated from animals and the environment. *J. Vet. Med. Sci.* 59:153~158. 1997.
 - 122) Nagano, T. *et al.* : Characteristics and pathogenicity of non-melibiose-fermenting strains of *Yersinia pseudotuberculosis* O3. *Microbiol. Immunol.* 41:175~183. 1997.
 - 123) Nilehn, B. : Studies on *Yersinia enterocolitica*. *Acta Path. Microbiol. Scand. Suppl.* 206:5~48. 1969.
 - 124) Ochman, H. and Wilson A. C. : Evolution in bacteria : evidence for a universal substitution rate in cellular genomes. *J. Mol. Evol.* 26, 74~86. 1987.
 - 125) Ohtomo, Y. *et al.* : Epidemiology of *Yersinia enterocolitica* serovar O:8 infection in the Tsugaru area. *Contr. Microbiol. Immunol.* 13:48~50. 1995.
 - 126) 大友良光ら : 国内産ブタからの病原性 *Yersinia enterocolitica* 血清型O8菌の分離例. *メヂヤサークル* 41:8~13. 1996.
 - 127) Ostroff, S. : *Yersinia* as an emerging infection: Epidemiologic aspect of yersiniosis. *Contr. Microbiol. Immunol.* 13:5~10, 1995.
 - 128) Paerrgaard, A. : Interactions between *Yersinia enterocolitica* and the host with special reference to virulence plasmid encoded adhesion and humoral immunity. Thesis, p 1~26, Laegeforeningens Forlag, Copenhagen. 1992.

- 129) Pendark, M. L., and Perry, R. D.: Characterization of a hemin-strage locus of *Yersinia pestis*. *Biol. Med.* 4:41~47. 1991.
- 130) Prentice, M. B. *et al.* : The epidemiology of *Yersinia enterocolitica* infection in British Isles (1983-1988). *Contrib. Microbiol. Immunol.* 12:17~25. 1991.
- 131) Prentice, M. B. *et al.* : *Yersinia pestis* pFra shows biovar-specific differences and recent common ancestry with a *Salmonella enterica* serovar typhi plasmid. *J. Bacteriol.* 183:2586~2594, 2001.
- 132) Rakin, A. *et al.* : Common and specific characteristics of the high-pathogenicity of *Yersinia enterocolitica*. *Infect. Immun.* 67:5265~5247. 1995
- 133) Ramamuethy, T. *et al.* : Purification, characterization and cloning of a novel variant of the superantigen *Yersinia pseudotuberculosis*-derived mitogen. *FEBS Letters* 413:174~176. 1997.
- 134) Roggenkamp, A. *et al.* : Passive immunity to infection with *Yersinia* spp. mediated by anti-recombinant V antigen is dependent on polymorphism of V antigen. *Infect. Immun.* 65:446~451. 1997.
- 135) Rosqvist, R. *et al.* : The cytotoxic protein YopE of *Yersinia* obstructs the primary host defense. *Molec. Microbiol.* 4:657~667. 1990.
- 136) Rudolph, A. E. *et al.* : Expression, characterization, and mutagenesis of *Yersinia pestis* murine toxin, a phospholipase D superfamily member. *J. Biol. Chem.* 274:11824~11831. 1999.
- 137) Saisawa, K. : Uber die Pseudotuberkulose beim Menschen. *Zschr. Hyg. Infektionskr.* 73:353~354. 1913.
- 138) 齋藤雅明ら : 青森県弘前地区における *Yersinia enterocolitica* 血清型O:8感染症. *感染症学雑誌.* 68:960~965. 1994.
- 139) Salyers A. A., and Whitt, D. D. : *Yersinia* infections. p.213~228. *Bacterial Pathogenesis. A molecular approach.* American Society for Microbiology Press. Washington. D.C. 1994.
- 140) 笹崎龍雄 : 養豚大成, 養賢堂, 東京. p47. 1978.
- 141) Sato, K. *et al.* : *Yersinia pseudotuberculosis* infection in children, resembling Izumi fever and Kawasaki syndrome. *Pediatr. Infect. Dis.* 2:123~126. 1983.
- 142) 佐藤幸一郎 : *Yersinia pseudotuberculosis* 感染症の臨床所見および疫学像、特に泉熱との関連について. *感染症学雑誌.* 61:746~762. 1987.
- 143) Sato, K. : *Yersinia pseudotuberculosis* infection in children. *Contr. Microbiol. Immunol.* 9:111~116. 1987.
- 144) Schleifstein J. I., and Coleman, M. B. : An unidentified microorganism resembling *B. lignieri* and *Pasteurella pseudotuberculosis*, and pathogenic for man. *New York State J. Med.* 39:1749~1753. 1939.
- 145) Shayegani, M., and Parson, L. M. : Epidemiology and pathogenicity of *Yersinia enterocolitica* in New York. *Contrib. Microbiol. Immunol.* 9:41~47. 1987
- 146) Shiozawa, K. *et al.* : Pathogenicity of *Yersinia enterocolitica* biotype 3B and 4, serotype O:3 isolates from pork samples and humans. *Contr. Microbiol. Immunol.* 9:30~40. 1987.
- 147) Shiozawa, K. *et al.* : Virulence of *Yersinia pseudotuberculosis* isolated from pork and from the throat of swine. *Appl. Environ. Microbiol.* 54:818~821. 1988.
- 148) Skurnik, M. *et al.* : Characterization of the O-antigen gene clusters of *Yersinia pseudotuberculosis* and the cryptic O-antigen gene cluster of *Yersinia pestis* shows that the plague bacillus is most closely related to and has evolved from *Y. pseudotuberculosis* serotype O:1b. *Mol. Microbiol.* 37:316~330. 2000.
- 149) Slee, K. J., and Skilbeck, N. W. : Epidemiology of *Yersinia pseudotuberculosis* and *Y. enterocolitica* infections in sheep in Australia. *J. Clin. Microbiol.* 30:712~715.
- 150) Sodeinde, O. A. *et al.* : A surface protease and the invasive character of plague. *Science* 258:1004~1007, 1992.
- 151) Somov, G. P., and Martinevsky, I. L. : New facts about pseudotuberculosis in the USSR. *Contrib. Microbiol. Immunol.* 2:214~2161. 1973.
- 152) Straley, S. *et al.* : Yops of *Yersinia* spp. pathogenic for humans. *Infect. Immun.* 61:3105~3110. 1993.
- 153) Toma, S., and Lafleur, L. : Survey on the incidence of *Yersinia enterocolitica* infection in Canada. *Appl. Environ. Microbiol.* 28:469~473. 1974.
- 154) 豊川安延ら : 青森県野辺地町における *Yersinia pseudotuberculosis* 血清型5a菌による集団感染症. *感染症学雑誌.* 67:36~44. 1993.
- 155) Tsai, S., and Chen, L. : Occurrence of *Yersinia enterocolitica* in pork products from northern Taiwan. *Contrib. Microbiol. Immunol.* 12:56~62. 1991
- 156) Tsubokura, M. *et al.* : Characterization and pathogenicity of *Yersinia pseudotuberculosis* isolated from swine and other animals. *J. Clin. Microbiol.* 19:754~756. 1984.
- 157) Tsubokura, M. *et al.* : Incidence of *Yersinia* organism in hare in the northwestern region of Okayama

- Prefecture. *Microbiol. Immunol.* 28:1385~1387. 1984.
- 158) 坪倉操ら：日本における *Yersinia pseudotuberculosis* の分布とヒトの感染症の疫学. 感染症学雑誌, 61:737~745, 1987.
- 159) 坪倉操, 丸山務： *Yersinia pseudotuberculosis* 感染症の疫学. 獣医学105~120. 1988.
- 160) Tsubokura, M. *et al.* : Special features of distribution of *Yersinia pseudotuberculosis* in Japan. *J. Clin. Microbiol.* 27:790~791. 1989.
- 161) Tsubokura, M. *et al.* : Characterization of *Yersinia pseudotuberculosis* serogroups O9, O10 and O11; Subdivision of O1 serogroup into O1a, O1b, and O1c subgroups. *Zbl. Bakt.* 278:500~509,1993.
- 162) Tsubokura, M., and Aleksic, S. : A simplified antigenic scheme for serotyping of *Yersinia pseudotuberculosis* : phenotypic characterization of reference strains and preparation of O and H factor sera. *Contrib. Microbiol. Immunol.* 13:99~105. 1995.
- 163) Uchida, I. *et al.* : Cross-protection against fecal excretion of *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* in mice by oral vaccination of viable cells. *Infect. Immun.* 36:837~840. 1982.
- 164) Uchiyama, *et al.* : Superantigenic properties of a novel mitogenic substance produced by *Yersinia pseudotuberculosis* isolated from patients manifesting acute and systemic symptoms. *J. Immunol.* 151:4407~4413. 1993
- 165) Ueshiba, H. *et al.* : Analysis of the superantigen-producing ability of *Yersinia pseudotuberculosis* strains of various serotypes isolated from patients with systemic or gastroenteric infections, wildlife animals and natural environments. *Zentralblatt fur Bakteriologie*, 288:277~291. 1998.
- 166) Ursing, J. *et al.* : *Yersinia frederiksenii*, a new species of Enterobacteriaceae composed of rhamnose positive and melibiose negative strains. *Curr. Microbiol.* 4:213~217. 1980.
- 167) Vandepitte, J. *et al.* : Epidemiology of *Yersinia enterocolitica* infections in Belgium. *Contrib. Microbiol. Immunol.* 54:851~854. 1973.
- 168) Van Loghem, J. J. : The classification of plague-bacillus. *Antonie van Leeuwenhoek.* 10:15. 1944.
- 169) Verhaegen, J. *et al.* : Surveillance of human *Yersinia enterocolitica* infections in Belgium: 1967-1996. *Clin. Infect. Dis.* 27:59~64. 1998.
- 170) 和気朗：ペスト菌の病原性：細菌学的・分子生物学的性状. 日本細菌学雑誌 50 : 651~669. 1995.
- 171) Wauters, G. *et al.* : *Yersinia mollaretii* sp. Nov. and *Yersinia bercovieri* sp. nov., formerly called *Yersinia enterocolitica* biogroups 3A and 3B. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 38:424~429. 1988.
- 172) Wauters, G. *et al.* : Somatic and flagellar antigens of *Yersinia enterocolitica* and related species. *Contrib. Microbiol. Immunol.* 12:239~243. 1991
- 173) Winblad, S. : The epidemiology of human infections with *Yersinia pseudotuberculosis* and *Yersinia enterocolitica* in Scandinavia. *Int. Symp. On Pseudotuberculosis. Symposia Series. Prog. Immunobiol. Standard.* 9:337~342. 1967.
- 174) Wuthe, H. H. *et al.* : *Yersinia* in the European brownhare of Northern Germany. *Contr. Microbiol. Immunol.* 13:51~54. 1995.
- 175) Yanagawa, Y. *et al.* : Isolation of *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* from apparently healthy dogs and cats. *Microbiol. Immunol.* 22:643~646. 1978.
- 176) Yersin, A. : La peste bubonique a Hong-kong. *Ann. Inst. Pastur.* 2:428~430. 1894.
- 177) Yoshino, K. *et al.* : Geographical heterogeneity between Far East and Europe in prevalence of ypm gene encoding the novel superantigen among *Yersinia pseudotuberculosis* strains. *J. Clin. Microbiol.* 33:3356~3358. 1995.
- 178) Zen-Yoji, H., and Maruyama, T. : 1972. The first successful isolations and identification of *Yersinia enterocolitica* from human cases in Japan. *Jpn. J. Microbiol.* 16:493~500. 1972.
- 179) Zen-Yoji, H. *et al.* : An outbreak of enteritis due to *Yersinia enterocolitica* occurring at a junior high school. *Jpn. J. Microbiol.* 17:220~222. 1973.
- 180) Zen-Yoji, H. *et al.* : Isolation of *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* from swine, cattle and rats at an abattoir. *Jap. J. Microbiol.* 18:103~105. 1974.
- 181) Zheng, X. B. : Isolation of *Yersinia enterocolitica* from the faeces of diarrhoeic swine. *J. Appl. Bacteriol.* 62:521~525. 1987.
- 182) Zheng, X. B., and Xie, C. : Isolation, characterization and epidemiology of *Yersinia enterocolitica* from humans and animals. *J. Appl. Bacteriol.* 81:681~684. 1996.

症 例

アザチオプリンによる長期の赤血球産生抑制が認められた犬の一例

金子直樹*・字根 智*・板本和仁*・森本将弘*・林 俊春*・奥田 優*・猪熊 壽*

〔受付：2004年10月30日〕

CLINICAL CASE

A CASE OF LONG-TERM INHIBITION OF ERYTHROPOIESIS BY AZATHIOPRINE IN A DOG

Naoki KANEKO, Satoshi UNE, Kazuhito ITAMOTO, Masahiro MORIMOTO,
Toshiharu HAYASHI, Masaru OKUDA, Hisashi INOKUMA

*Faculty of Agriculture, Yamaguchi University, 1677-1 Yoshida,
Yamaguchi 753-8515 Japan.*

〔Received for publication : October 30, 2004〕

An eleven-year-old, spayed, female Miniature Dachshund was referred for chronic diarrhea for the duration of six months. She was diagnosed as lymphocytic-plasmacytic enteritis (LPE) and treated with prednisolone and azathioprine (AZP). Although the treatment resulted in remission of diarrhea, leukopenia and thrombocytopenia were revealed on the 98th day after the initiation of the therapy. A tentative diagnosis of AZP-induced bone marrow toxicity was made, and AZP was discontinued. However, she regressed into pancytopenia.

While the leukocyte and platelet counts returned to normal on the 38th day after AZP withdrawal, anemia remained. The anemia was nonregenerative, and a bone marrow aspirate revealed a critical hypocellular marrow. In addition to treatments for recurrence of diarrhea, the transfusions of fresh whole blood was repeated. But no erythrocyte productive ability was observed, and she died on the day 357.

AZP is commonly used as an immunosuppressive agent in veterinary medicine. Myelosuppression is one of its side effects. Monitoring complete blood cell count (CBC) allows early detection of myelosuppression. The myelosuppression is usually recovered after AZP cessation. We concluded, therefore, that this dog was a rare case, because nonregenerative anemia remained about eight months after the AZP cessation.

慢性下痢を主訴に来院した11歳、避妊雌のミニチュア・ダックスフンドをリンパ球形質細胞性腸炎 (LPE) と診断し、プレドニゾロンおよびアザチオプリン (AZP) を用いた治療を施した。治療により下痢の寛解は得られたものの投薬98日目に白血球数および血小板数の減少が認められたため、AZPの投与を中止したが、汎血球減少症に進行した。輸血を行い造血能の回復を待ったところ、AZP中止後38日目に白血球数および血小板数の回復は認められたものの、貧血の改善は認められなかった。貧血は非再生性であり、骨髓穿刺を実施したところ重篤な低形成の骨髓が得られた。その後、再発した下痢に対する治療に加え、貧血に対する輸血を繰り返し行いながら赤血球産生能

* 山口大学農学部獣医学科 〒753-8515 山口市吉田1677-1 E-mail:inokuma@yamaguchi-u.ac.jp
TEL/FAX 083-933-5895

の回復を待ったが、状態は好転せずAZP中止後224日目の第357病日に死亡した。

アザチオプリン (AZP) は免疫抑制剤として獣医領域において広く用いられる薬物である。副作用の一つとして骨髄抑制が知られているが、完全血球算定 (CBC) をモニターすることにより骨髄抑制を早期に発見し、投薬を中止することにより通常骨髄機能は回復する。したがって、本症例はAZP中止後約8ヶ月もの長期にわたり赤血球産生抑制が持続した稀なケースであると考えられた。

症 例

11歳のミニチュア・ダックスフンド、避妊雌。半年前から間欠的に生じる慢性下痢を主訴に本学畜病院に来院した。体重は4.6kgで著しく消瘦しており、可視粘膜は蒼白であった。CBCでは貧血、低蛋白血症、好中球増多症が、また血液生化学検査ではALP、GGTの上昇、アルブミンの低下、CRPの軽度上昇が認められた。レントゲン検査およびエコー検査では少量の腹水貯留が認められた。貧血および低蛋白血症が持続していたため小腸の病変を疑ったが、初診時は対症療法のみを行い、第9病日に内視鏡検査により、胃・十二指腸粘膜の一部発赤および十二指腸粘膜の肥厚を確認した。内視鏡により得られた組織の病理学的検査により、慢性胃炎およびリンパ球形質細胞性腸炎 (LPE) と診断された。その後水溶性下痢が再発したため、第15病日よりLPEの治療として、プレドニゾロン (2 mg/kg sid po)、アザチオプリン (AZP) (50mg/m²sid po)、メトニダゾール (15mg/kg bid po)、スルファサラジン (10mg/kg bid po) の投与を開始した。治療開始後まもなく下痢の改善が認められ、状態も良好であったため第22病日よりプレドニゾロンの減量を開始した (Fig. 1)。下痢の再発もなく順調にプレドニゾロ

ンの減量に成功し、第99病日にはいったんプレドニゾロンの投与を中止した。この時点で白血球数と血小板数は基準値以下に低下していたが、2週間後の第113病日には白血球数と血小板数はそれぞれ1,900/ μ lおよび6,000/ μ lとさらに減少したためAZPの副作用による汎血球減少症と仮診断し、AZPの投与を中止した。まもなく下痢の再発がみられたため、第120病日からプレドニゾロン (2 mg/kg sid po) の投与を再開した。AZP中止後も血球の減少は続き、とくに貧血が急速に進行したため、第123病日に1回目の輸血を行った。第130病日 (AZP中止後17日) 頃より、白血球数および血小板数は増加しはじめたが、貧血は進行し続けた。頻繁なCBC検査と全身状態にもとづいて約2週間に1回の割合で輸血を行い、赤血球産生能の回復を待ったが、再生像は出現せず、改善はみられなかった (Fig. 2)。再発した下痢に対しては、シクロスポリン A (5 mg/kg sid po) の使用を試みたがプレドニゾロンの投与を中止できるほどの効果は得られなかった。また、以前から存在していた腹部皮下結節が腫大、自壊したため、第317病日に結節の摘出を行った。摘出した結節は病理検査の結果乳腺癌であった。手術時に、骨髄穿刺を実施したところ、骨髄は重篤な低形成を呈していた。第336病日より水溶性血液混入便が頻回認

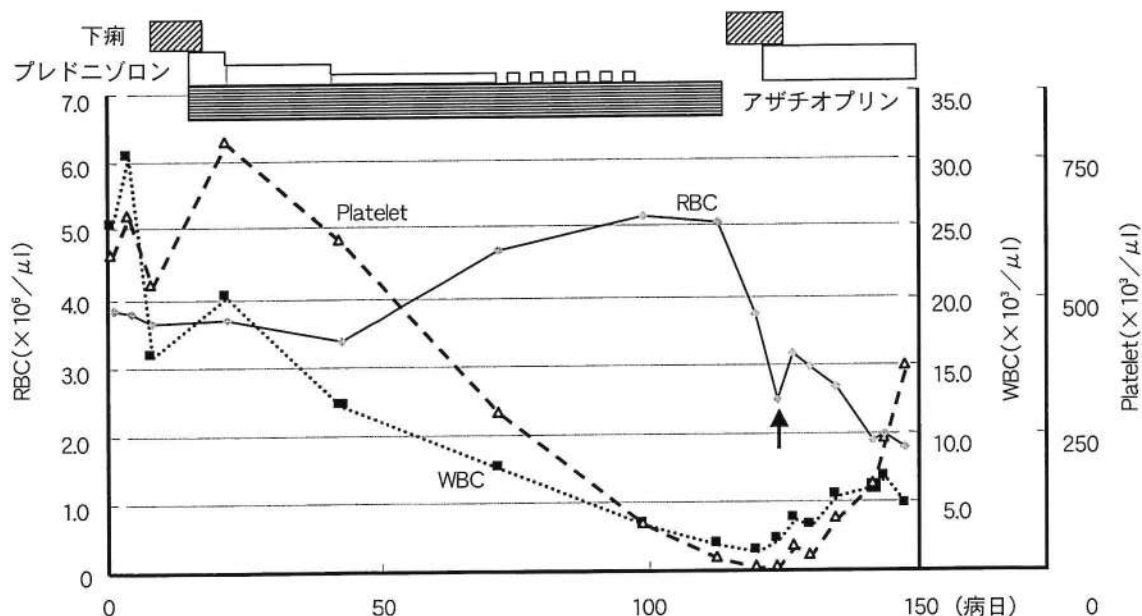


Fig. 1 初診時から第150病日までの経過。矢印は輸血の実施を表す。

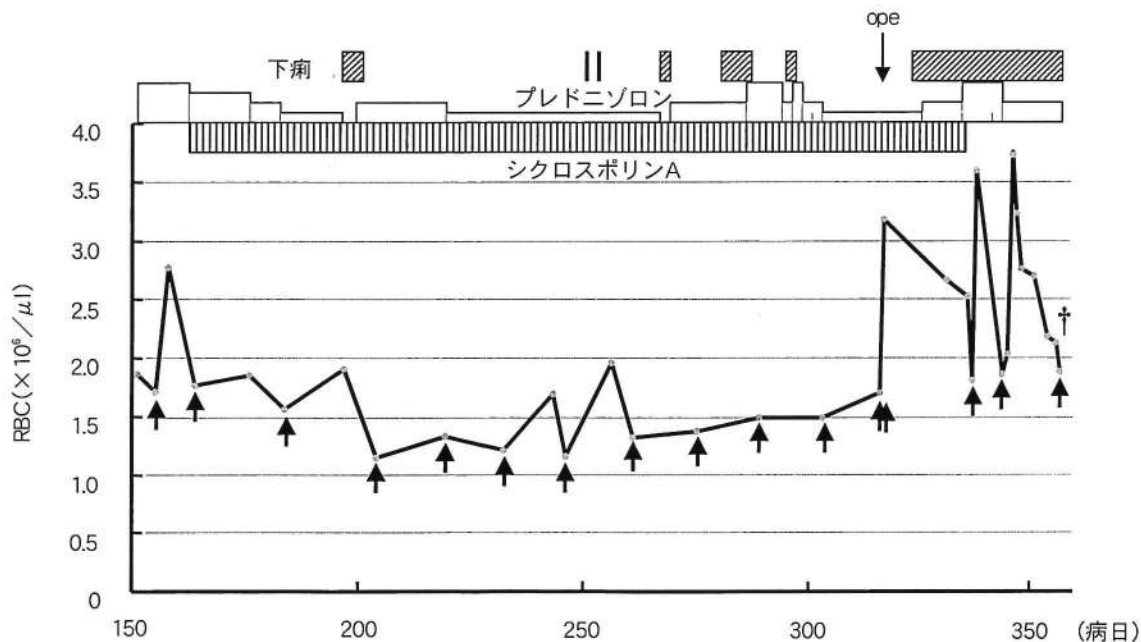


Fig. 2 第150病日以降の経過。矢印は輸血の実施を表す。

められるようになったが、プレドニゾロンに対する反応は乏しく、改善がみられなかった。第345病日からは嘔吐および咳を呈するようになり、第357病日に吸引性肺炎を併発して死亡した。剖検は実施できなかった。

考 察

AZPは医学および獣医学領域において、炎症性腸疾患を含む様々な免疫介在性疾患に対して用いられる免疫抑制剤であり、その作用機序から代謝拮抗薬に分類される。肝臓で代謝されて核酸類似体である6-メルカプトプリンとなり、プリン体と競合して核酸に取り込まれ、核酸合成を阻害することにより細胞毒性を示す⁹⁾。効果が認められるまで2~4週間かかるため、投与初期にはその効果は期待できない⁹⁾。犬では通常2 mg/kgあるいは50mg/m²の用量を、1日1回(sid)もしくは隔日(eod)で経口投与し^{1, 6, 10)}、長期使用の際は0.5~1 mg/kg、隔日投与に漸減する¹⁰⁾。副作用はまれであるが、犬では主なものとして骨髄抑制、肝毒性、膵炎などがある⁹⁾。骨髄抑制は血液前駆細胞に対する細胞毒性によるものであり、通常白血球減少症および血小板減少症として現れる。重篤な場合は貧血にまで至り、汎血球減少症となる。副作用の早期発見のために2週間ごとの血液検査が推奨されている⁹⁾。

本症例はAZPを50mg/m²sidで98日間投与したところ汎血球減少症が生じた。白血球数と血小板数はAZP中止後27日目から増加傾向を示し38日目に基準値に回復したが、赤血球産生能の抑制はその後約8ヶ月にわた

り持続した。ヒトでは、骨髄抑制の重篤度はAZPの用量と投与期間に関連があるとされている⁷⁾。本症例は好中球減少および血小板減少を呈した2週間後にAZPを中止しており、骨髄抑制の重篤度と投与期間との関連性が疑われる。しかしながら、犬ではAZPによる骨髄抑制の重篤度が、用量および使用期間と相関した症例はほとんどなく、過去の報告では1例を除きAZP投薬中止後8週間以内に血球数の回復がみられている^{4, 5, 7)}。免疫介在性血小板減少症(IMT)に対しAZP 2 mg/kg sidで開始し、その後0.5mg/kg eodに減量して病状を維持していた犬で、AZP減量後12ヶ月経過した時点で認められた血小板減少症をIMTの再発と誤診し、1 mg/kg eodに増量し3週間、その後さらに2 mg/kg sidに増量し1週間投与を続けた症例で起こった好中球減少症および血小板減少症はAZP中止後21日で両血球数とも回復している⁷⁾。また、CBCを監視せずにAZPを2 mg/kg sidで112日間投与し続けた結果、再来院時に重篤な汎血球減少症を呈していた症例では、AZP中止後14日で全血球数の増加が認められている⁷⁾。唯一、長期間の骨髄抑制を示した例としては、好酸球性胃腸炎に対してAZPを2 mg/kg sidで63日間投与したところ、膵炎と汎血球減少症が認められた症例が報告されており、血小板と赤血球数はAZP中止後3週間で回復したにもかかわらず好中球減少症が5ヶ月間持続した⁹⁾。ただしこの症例は、好中球数は常に増加傾向を示し、無治療で回復している⁹⁾。これまでの報告でも骨髄抑制に対して輸血以外の処置を施した例はない。本症例は初期用量に関して問題はないが、ステロイドの減量を優先した結果、初期用量での使用が長期

に及んでしまったことならびに好中球数および血小板数の減少に対する対応が遅かったことが今回の副作用の増悪因子となった可能性は完全には否定できないが、重篤な赤血球産生抑制がAZPの長期使用以外の原因が関与していた可能性もあると考えられた。

また、医学領域ではAZPの代謝酵素であるチオプリンS-メチル転移酵素 (TPMT) の活性低下が骨髄抑制などの重篤な副作用と関与していることが知られている。ヒトではTPMT活性はその遺伝様式により活性の高いもの (88.6%)、中程度のもの (11.1%)、低いもの (0.3%) の3峰性の分布をとり、低活性を示すヒトは副作用が起こりやすく、高活性を示すヒトは効

果が現れにくいことがわかっている⁹⁾。しかし、犬では低TPMT活性を示すものは報告されておらず、AZPによる骨髄抑制が認められた犬のTPMT活性の測定結果からも、犬のAZPの毒性発現にはTPMT活性以外の要因が関与していると考えられている^{4, 8, 9)}。ただし、犬種によりTPMT活性の分布傾向が異なることもわかっており⁹⁾、TPMT活性の測定意義について否定されたわけではない。また、アミノサリチル酸誘導体はTPMTを阻害するとの報告があり、今日の症例でAZPと併用していたスルファピリジンの影響も否定できない。本症例はTPMT活性の測定を行っていないため、TPMT活性の関与は不明である。

以上のことから、本症例はAZP中止後死亡するまでの約8ヶ月にわたり赤血球産生能の抑制が持続した稀なケースであると考えられた。また、AZPの骨髄抑制にはCBCの監視および投薬中止だけでは対応できない症例が存在することが示唆された。さらに、AZPの骨髄抑制に対する効果的な治療法は無く、投薬中止および輸血などの対処療法しか治療法が無いことから、今回のように血球産生が回復しない症例は予後不良と考えられる。AZPは様々な免疫介在性疾患に対して有用な免疫抑制剤であり、今後AZPの副作用に対する更なる予防法および対処法の研究が必要であると考えられた。

引用文献

- 1) Ettinger, S. J. and Feldman, E. C.: Diseases of the small intestine.: *Textbook of veterinary medicine*. 5th ed.: 1182~1238. WB Saunders, Philadelphia. 2000.
- 2) Ettinger, S. J. and Feldman, E. C.: Diseases of the large intestine.: *Textbook of veterinary medicine*, 5th ed.: 1238~1256. WB Saunders, Philadelphia. 2000.
- 3) Foster, A. P., Shaw, S. E. and Duley, J. A., El-Monsor Shobowale-Bakre, and Harbour, D. A.: Demonstration of thiopurine methyltransferase activity in the erythrocytes of cats. *J. Vet. Intern. Med.*, 14: 552~554. 2000.
- 4) 堀内弘司・細井祐子・大森啓太郎・横山由紀子・大野耕一・松木直章・辻本元: アザチオプリンによる骨髄抑制を認めた犬の2例. AIM-MOVES要旨, : 21, 2002.
- 5) Houston, D. M, and Taylor, J. A.: Acute pancreatitis and bone marrow suppression in a dog given azathioprine. *Can. Vet. J.*, 32: 496~497. 1991.
- 6) Kidd, L. B., Salavaggione, O. E., Szumlanski, C. L., Miller, J. L., Weinshilboum, R. M., and Trepanier, L.: Thiopurine methyltransferase activity in red blood cells of dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, 18: 214~218. 2004.
- 7) Nelson, R. W. and Couto, C. G.: Immunosuppressive Drugs.: *Small Animal Internal Medicine*. 3rd ed.: 1216~1219. Mosby, St. Louis. 2003.
- 8) Rinkardt, N. E. and Kruth, S. A.: Azathioprine-induced bone marrow toxicity in four dogs. *Can. Vet. J.* 37: 612~613. 1996.
- 9) Rodriguez, D. B., Mackin A., Easley, R., Boyle, C. R., Hou, W., Langston, C., Walsh, A. M., Province, M. A. and Mcleod L. H.: Relationship between red blood cell thiopurine methyltransferase activity and myelotoxicity in dogs receiving azathioprine. *J. Vet. Intern. Med.*, 18: 339~345. 2004.
- 10) 高橋朋子: シクロフォスファミド, アザチオプリン. : *SA Medicine*, 6 (3): 12~14. 2004.

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2,400字）以内とし、当学会所定の原稿用紙（24字×25行）に記述する。ワープロ原稿は、1ページ24字×25行とする。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、掲載誌、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. 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、初校は著者も行うものとし、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、地域社会の畜産と公衆衛生の発達に寄与するとともに、獣医業医術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、2004年現在第43回学会を終了。

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（2004年12月）第523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（2004年12月）第31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。

ACKNOWLEDGEMENT

The Yamaguchi Prefectural Association of Veterinary Medicine appreciates the services of Mr. & Mrs. Masaharu Ano for proofreading the manuscripts in English.

謝辞

山口獣医学雑誌に登載される英文論文は、阿野政晴並びに阿野メリアン両先生御夫妻の御校閲を賜りました。山口県獣医学会として深甚な謝意を呈上申し上げます。

山口獣医学雑誌

The Yamaguchi Journal of
Veterinary Medicine

2004年12月25日印刷

第31号

No.31

2004年12月30日発行

2004年

2004

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1080-3

郵便番号 754-0002 電話 小郡 (083) 972-1174番

FAX (083) 972-1554番 e-mail: yama-vet@abeam.ocn.ne.jp

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) 33-0100番

FAX (0835) 32-2514番

(毎年1回発行)

THE YAMAGUCHI JOURNAL OF VETERINARY MEDICINE

No. 31 DECEMBER 2004

CONTENTS

REVIEWS

The Current Trend of Rabies and Other Lyssavirus Infections, and the Novel Information on the Pathogenicity of the Rabies Virus.

Nobuyuki MINAMOTO 1 ~ 10

Evolution and Epidemiology of Pathogenic Yersinia.

Hiroshi FUKUSHIMA 11 ~ 36

CLINICAL CASE

A Case of Long-term Inhibition of Erythropoiesis by Azathioprine in a Dog.

Naoki KANEKO, Satoshi UNE, Kazuhito ITAMOTO, Masahiro MORIMOTO, Toshiharu HAYASHI,

Masaru OKUDA and Hisashi INOKUMA 37 ~ 40

ADDENDA

Rules of Contribution to the Official Journal. 41

Rule of the Association 42

Bylaw for the Arrangement of the Official Journal. 42

Outline of the Enterprises and the Publications (*colophon page*)