

山口獣医学雑誌

第 33 号

2006年12月

山口県獣医学会

THE YAMAGUCHI JOURNAL OF VETERINARY MEDICINE

No. 33

December 2006

THE
YAMAGUCHI PREFECTURAL ASSOCIATION
OF
VETERINARY MEDICINE

山 口 県 獣 医 学 会

編 集 委 員 会

網本 昭輝 中尾 利器 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、等々を登載する。

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

原稿は、郵便番号 754-0002 山口県山口市小郡下郷東蔵敷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 Toshiki NAKAO 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, Yamaguchi City, Yamaguchi Prefecture, 754-0002 Japan.

山口獣医学雑誌 第33号 2006年

The Yamaguchi Journal of Veterinary Medicine No.33 December 2006

目 次

総 説

- バルトネラ感染症（猫ひっかき病）
塚原正人…………… 1～12
- 小動物の消化管疾患における治療薬の現状とこれから
佐藤晃一…………… 13～24

原 著

- 山口県に飼養されるイヌとネコにおける口腔内パストレラ属菌の保菌状況とその菌種の特徴ならびに薬剤感受性
富永 潔・富田正章・矢端順子・吉川正俊…………… 25～30

短 報

- 山口県における犬の紅斑熱群リケッチア抗体保有状況調査
船津 格・見山孝子・平岡博子・金子直樹・板本和仁・水野拓也
奥田 優・山本芳実・猪熊 壽…………… 31～34
- 山口県におけるアルポウイルス流行と牛異常産発生状況に関する疫学的考察
柳澤郁成・大谷研文…………… 35～38
- 山口県における犬 *Babesia gibsoni* 感染状況調査
見山孝子・板本和仁・奥田 優・Rodolfo A. Verdida・玄 学南・猪熊 壽 …… 39～42

附 録

- 投稿規定…………… 45
- 山口県獣医師会学会規則…………… 46
- 山口獣医学雑誌編集内規…………… 46
- 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

バルトネラ感染症 (猫ひっかき病)

塚 原 正 人*

[受付 : 2006年12月5日]

REVIEW

BARTONELLA INFECTION (CAT SCRATCH DISEASE)

Masato TSUKAHARA

Graduate School of Medicine, Yamaguchi University, 1144 Kogushi,
Ube-shi, Yamaguchi-ken, 755-0067 Japan

[Received for publication : December 5, 2006]

Bartonella infection is a zoonosis transmitted from a cat or a dog. The clinical spectrum of *Bartonella* infection ranging from a typical or classic cat scratch disease with only lymphadenopathy to atypical systemic diseases. Atypical systemic or disseminated diseases include fever of unknown origin, acute encephalopathy, chorioretinitis, Parinaud's oculoglandular syndrome, and hepatic or splenic granuloma. The reported cases of *Bartonella* infection are increasing since the serological diagnosis, which uses indirect fluorescence antibody (IFA) method, was introduced.

The author here reviews the clinical manifestations and epidemiological findings of the *Bartonella* infection.

1. はじめに

バルトネラ (*Bartonella*) 感染症の代表的疾患は*Bartonella henselae*による猫ひっかき病(cat scratch disease)である。*Bartonella*はペルー人医師Alberto Bartonにちなんで命名された。猫ひっかき病はネコから人に伝播する人獣共通感染症 (zoonosis) で、ネコとの接触またはネコによる受傷後約1～3週間に起こる有痛性の局所リンパ節腫大を特徴とする。

猫ひっかき病は1950年Debreら¹⁾の最初の記載以来、その病因は長い間不明だったが、1983年Wearら²⁾によって患者リンパ節生検標本中にWarthin-Starry銀染色で染まるグラム陰性小桿菌が証明された。1988年にはEnglishら³⁾によって患者リンパ節から菌が分離され、1991年*Afipia felis*と命名された⁴⁾。*A. felis*が本症の有力な原因菌と考えられたが、その後他施設からの追試がなされず、また*A. felis*と本症との因果関係も不明だった。1995年、Bergmansら⁵⁾は猫ひっかき病疑い患者で皮膚テスト陽性患者のリンパ節の96%に*Bartonella* DNAを認めた。さらに、猫ひっかき病疑い患者のリンパ節の60%で*Bartonella* DNAを認めたが、*A. felis* DNA陽性例はなかった。一方、HIV感染者にみられるbacillary angiomatosis (Warthin-Starry銀染色で染まる桿菌を含む皮膚または皮下の血管病変) が報告され、bacillary angiomatosisと猫ひっかき病患者組織はWarthin-Starry銀染色および電顕で区別不可能なグラム陰性小桿菌を共に含むこと、およびbacillary angiomatosisの患者がネコとの接触歴があることから、両疾患が同一菌による疾患で、bacillary angiomatosisは免疫不全状態の患者で播種性の猫ひっかき病を呈したものであることが示唆された⁶⁾。その後、bacillary angiomatosisを伴わない菌血症のHIV感染者および菌血症の患者から別個にグラム陰性桿菌が証明され⁷⁾、一連の研究^{8, 9)}を経て本症は*Rochalimaea henselae*による感染であることが判明した。16S rRNA遺伝子シーケンスの結果に基づき、*R. henselae*は1993年*Bartonella henselae*と改められた¹⁰⁾。わが国では1953年の浜口・長野¹¹⁾の報告以来600例以上の報告がある (Fig. 1)。その後の研究で、猫ひっかき病はネコによる受傷歴

* 山口大学教授 〒753-8515 山口市吉田1677-1

がなく接触歴があるだけでも発症すること、イヌとの接触でも発症すること、および定型的猫ひっかき病は *B. henselae* 感染症の一病型にすぎないことなどが明らかになったため、実際には猫ひっかき病を *B. henselae* 感染症の一病型と位置づけるのが妥当である。

2. バルトネラの細菌学

(1) バルトネラ属菌種 (Table 1)

B. henselae は *Bartonella* 属に属する。現在までに、*Bartonella* 属には人に病原性を示す *B. henselae*, *B. quintana*, *B. elizabethae*, *B. bacilliformis*, *B. clarridgeae*, *B. grahamii*, *B. vinsonii* spp. *vinsonii* の7菌種と病原性のない *B. alsatica*, *B. birtlesii*, *B. bovis*, *B. capreoli*, *B. doshiae*, *B. koehlerae*, *B. peromysci*, *B. schoenbuchii*, *B. talpae*, *B. taylorii*, *B. Tribocorum*, *B. vinsonii* spp. *arupensis*, *B. vinsonii* spp. *berkhoffii*, *B. washoensis* の14菌種が分類されている。新たな *Bartonella* 属の菌種の報告が増加しつつある。

(2) 生物学的特徴

B. henselae はやや湾曲した小桿菌 (0.6~1 ミクロン) で、*Campylobacter* に類似した形態を示す (Fig. 2)。鞭毛を有しないが、運動性 (twitching) がある。発育にはヘミンを要し、チョコレート寒天培地、血液寒天培地で34°C~37°C、5~10% CO₂ 下で培養すると、初代培養では2週間後に、ラフ型、白色の寒天表面を固着する小コロニーを形成するため、コロニーの釣鉤は容易でない。溶血性は示さない。継代を重ねると3~4日で発育可能となり、コロニーはラフ型とスムーズ型の大小混在となり、同時に寒天表面への固着性も消失してくる。自発凝集性を示し、オキシダーゼ、カタ

Table 1 *Bartonella* 属

Human pathogens (7)	
<i>B. henselae</i>	Cat scratch disease Endocarditis Bacillary angiomatosis
<i>B. quintana</i>	Trench fever Endocarditis Bacillary angiomatosis
<i>B. elizabethae</i>	Cat scratch disease Endocarditis
<i>B. bacilliformis</i>	Carrion's disease (Oroya fever, verruga peruana)
<i>B. clarridgeae</i>	Cat scratch disease
<i>B. grahamii</i>	Neuroretinitis
<i>B. vinsonii</i> spp. <i>Vinsonii</i>	Endocarditis
Non-human pathogens (14)	
<i>B. alsatica</i> , <i>B. birtlesii</i> , <i>B. bovis</i> , <i>B. capreoli</i> , <i>B. doshiae</i> , <i>B. koehlerae</i> , <i>B. peromysci</i> , <i>B. schoenbuchii</i> , <i>B. talpae</i> , <i>B. taylorii</i> , <i>B. Tribocorum</i> , <i>B. vinsonii</i> spp. <i>arupensis</i> , <i>B. vinsonii</i> spp. <i>berkhoffii</i> , <i>B. washoensis</i>	

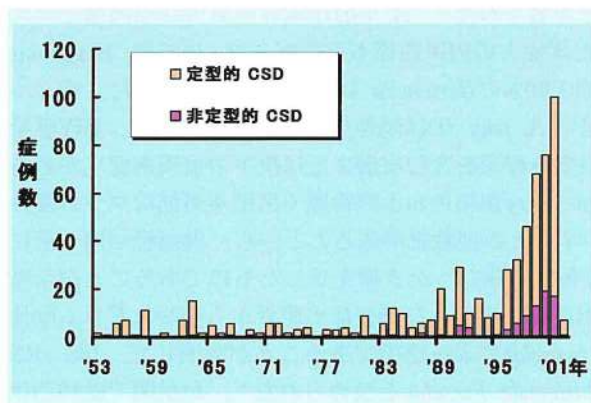


Fig. 1 猫ひっかき病の報告例(年次別)



Fig. 2

ラーゼ陰性で炭水化物を分解しない。血液・患部組織などの臨床材料から本菌を分離培養することは容易でなく、成功例の多くは免疫不全状態にある患者または全身型感染患者の血液からのものである。血液培養は溶血-遠心法が勧められている。通常の血液培養瓶では、菌が発育しても混濁は見られない。自動血液培養システムでは、菌が発育してもCO₂の発生を検知できない場合があるため、注意を要する。また、血液培養瓶内の菌の染色はグラム染色では染まりが弱く、アクリジン・オレンジ染色が有用である。Bartonella属の他

菌種との最も確実な鑑別法は16S rRNA遺伝子のシーケンス、クエン酸合成酵素遺伝子のPCR法による増幅、制限酵素による切断パターンなどの分子遺伝学的方法である。

*B. henselae*は*B. quintana*および*B. bacilliformis*同様、血管新生を起こし、小血管壁内皮細胞を増殖させることが知られている。これらの血管新生がbacillary angiomatosisや Carrion病患者病変を起こすと考えられている^{12, 13)}。

3. 臨床像

(1) 臨床病型 (Table 2)

① 定型的猫ひっかき病

定型的猫ひっかき病はネコとの接触またはネコによる受傷後約1～3週間後に起こる有痛性の局所リンパ節腫大を特徴とする。一般に良性の経過をたどり、抗生剤を使用しなくても6～12週で軽快する。微熱、全身倦怠感、悪心、嘔吐、頭痛、食思不振、体重減少などの全身症状を伴うことがある。猫ひっかき病はその名の示すように主にネコにひっかかれて感染するものと考えられてきたが、ネコによる受傷歴がなくても接触歴があれば発症する。またイヌとの接触でも感染することがある^{14, 15)}。ネコ・イヌの口腔内や目ヤニにも*B. henselae*がいることが分かっているため、受傷歴がなくてもネコやイヌとの接触を介して感染するものと考えられる。

② 非定型的猫ひっかき病

*B. henselae*感染症は従来の定型的猫ひっかき病ばかりでなく、まれに急性脳症¹⁶⁾、不明熱¹⁷⁻²⁰⁾、その他多発性肝・脾肉芽腫^{20, 22)}、視神経網膜炎、骨髄炎、原因不明の心内膜炎、肺炎、胸水貯留、末梢神経炎、結節性紅斑、Parinaud oculoglandular syndrome、血小板減少性紫斑病、若年性関節リウマチ²³⁾などの全身性感染を伴うこ

とがある²¹⁾。不明熱や肝・脾肉芽腫の場合、発熱が1か月以上続く例もある¹⁹⁾。中には局所リンパ節腫大を認めず、不明熱のみを主徴候とする例があり^{20, 21)}、小児は全身性感染を起こしやすい¹⁹⁾。小児の不明熱の原因としてEBウイルス感染症、骨髄炎に次いで第三位を占めるとの報告もある¹⁸⁾。したがって、長く続く不明熱や上記の全身性感染の患者を見た場合、全身性猫ひっかき病を否定するため、ネコ・イヌなどペットとの接触の有無を問診することで、早期発見・治療の道が開かれるものと思われる。

③ 免疫不全患者の病型

HIV感染などの免疫不全状態にある患者では、*B. henselae*は日和見感染の原因菌となる。bacillary angiomatosis, bacillary peliosis hepatis, 急性脳症(炎)、菌血症、心内膜炎などの全身感染を起こす。これまでの血液からの*B. henselae*分離成功例の大部分は、免疫不全患者からのものである。

(2) 感染経路 (Table 3)

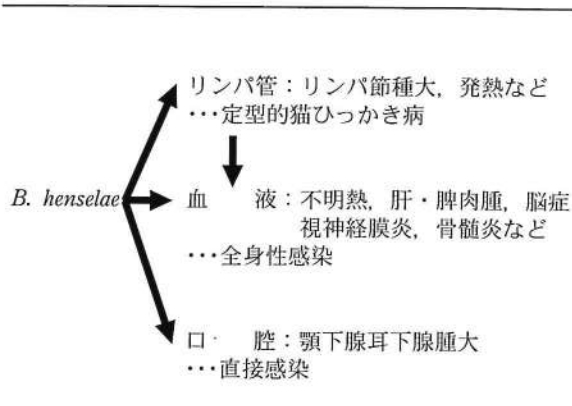
*B. henselae*感染症の感染経路にはリンパ行性・血行性・直接伝達の三つの形式が考えられる。

①リンパ行性：リンパ管を介する感染の代表例は定型的猫ひっかき病で、猫による受傷部からリンパ管に侵

Table 2 猫ひっかき病の臨床病型

定型例 猫ひっかき病 猫との接触または受傷後の局所リンパ節腫大 微熱、全身倦怠感、悪心、嘔吐、頭痛、 食思不振、体重減少などを伴う 非定型例 敗血症、多発性肝・脾肉芽腫、急性脳症(炎)、視神経網膜炎、髄膜炎、骨髄炎、心内膜炎、肺炎、胸水貯留、末梢神経炎、結節性紅斑、血小板減少性紫斑病(ITP, TTP)、肝脾腫、関節炎 Parinaud's oculoglandular syndrome 免疫不全状態(HIV感染など) Bacillary angiomatosis, Bacillary peliosis hepatis 急性脳症(炎)、菌血症、心内膜炎

Table 3 *B. henselae*の感染経路



入した*B. henselae*菌が所属リンパ節で阻止されるため、所属リンパ節が腫大する。約70%の例はこの定型的猫ひっかき病で終わる。所属リンパ節で菌を阻止できない場合、血行性に全身に波及し、全身性感染をひき起こすことがある。定型例では発熱および炎症所見は認めないことが多いが、リンパ節で阻止できず血行性に全身に波及した場合、長く続く発熱（7日～30日）、赤沈亢進、CRP陽性などの急性炎症反応を認める。肝臓・脾臓の低エコー領域の有無や視力低下などに留意しながら経過観察することが重要である。

②血行性：血行性に侵入した菌は全身を巡って菌血症

の状態になり、発熱、肝臓・脾臓の肉芽腫、脳症、視神経網膜炎、血小板減少性紫斑病などの全身性感染をひき起こす。この場合、リンパ節が腫れることは稀で、診断は困難になる。ネコやイヌとの接触はあるが、ネコやイヌによる受傷の既往がないことが多い。

③直接伝達：顎下腺や耳下腺のみの腫大を認めるが、周囲にひっかき傷を認めない場合がある。これはネコやイヌとの接触を通して、リンパ管・血液を介さずに、口腔内の顎下腺・耳下腺開口部から、直接菌が侵入することにより発症するものと考えられる。

4. 診 断

(1) 臨床診断

従来、猫ひっかき病は1)原因不明の局所リンパ節腫大、2)ネコとの接触またはネコによる受傷の確認、3)リンパ節組織所見、4)皮内テスト陽性の4項目中3項目を満たした場合、臨床診断していた。しかし、リンパ節組織所見（リンパ球と多核巨細胞を伴う壊死性肉芽腫）は本症に特異的なものではなく、穿刺リンパ液を用いた皮内テスト液の作成または入手も困難なため、実際にこの4項目を満たす例はまれで、血清学的診断法が導入される以前には、猫ひっかき病疑いとして扱われた例が多数あったものと推測される。鑑別すべき疾患として、細菌性化膿性リンパ節炎、結核性リンパ節炎、亜急性壊死性リンパ節炎（菊池病）、伝染性単核症、川崎病、SLE、悪性リンパ腫、Hodgkin病、non-Hodgkin病、Histiocytosis X、軟部組織腫瘍、骨腫瘍などがあげられる。

(2) 細菌培養

猫ひっかき病の確定診断のためには、受傷部位の膿汁などの患部組織または腫大リンパ節からの*B. henselae*分離が必要である。培養はチョコレート寒天培地を用いて行なうが、菌発育までには2～6週間を要し、菌分離が困難な場合が多い。血液・患部組織などの臨床材料から本菌を分離培養することは容易でなく、成功例はほとんどが免疫不全患者血液からのものである。現時点では臨床的に実用的ではないので、今後、分離培養技術の精度向上が待たれる。

(3) 血清診断

① 間接蛍光抗体 (IFA) 法

*B. henselae*が分離されて以後、猫ひっかき病の確定診断のためには、間接蛍光抗体 (IFA) 法を用いた抗体価測定による血清学的診断が可能となった^{24, 27)}。従って、猫ひっかき病が疑われる場合、血清学的診断を行えば確定診断が可能であるので、腫大リンパ節や肝・脾病変部の診断的穿刺吸引および生検などの侵襲的

技は必要ない。我々は独自に間接蛍光抗体法 (Fig. 3) を導入した²⁵⁾。Fig. 4, 5には健常者、種々の細菌感染症患者および猫ひっかき病疑い患者におけるIgMおよびIgG抗体価の分布を示している。欧米では間接蛍光抗体法を用いた*B. henselae*と*B. quintana*抗体測定キットが市販されている。我々の試用経験でも、このキットは診断に有効であることが確かめられた²⁶⁾。本キットはわが国でも入手可能であり（株）重松貿易）、本キットの検査室への普及が速やかに行われることが望まれる。本法を用いた血清学的診断は、1)急性期IgM抗体陽性、2)IgG抗体価が1:256以上の場合、3)急性期・回復期ペアー血清で4倍以上の抗体上昇、のうちいずれかを認めれば可能である。*B. henselae*は人に病原性のある*Bartonella*属の*B. quintana*、*B. elizabethae*、*B. bacilliformis*とDNA塩基配列および抗原性が類似しているため、これら菌種間との間でIFA法で交差反応が認められる。例えば、従来塹壕熱 (trench fever)の原因菌として知られる*B. quintana*との間にはIFA法で交差反応が認められることが知られており²⁵⁾、我々の行なった検討でも両菌種間で約79%の交差反応を示していた²⁶⁾。したがって、厳密にはIFA法のみでは*Bartonella*属の菌種を鑑別できないため、臨床所見など

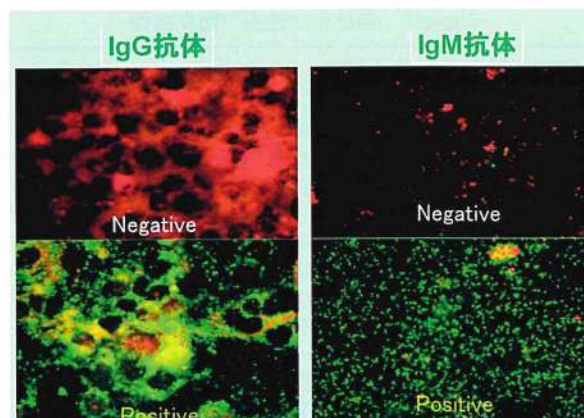
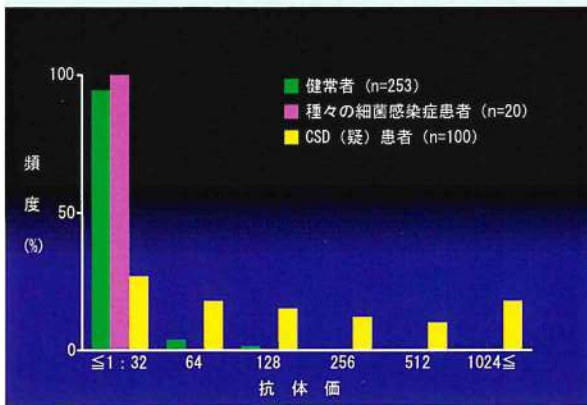
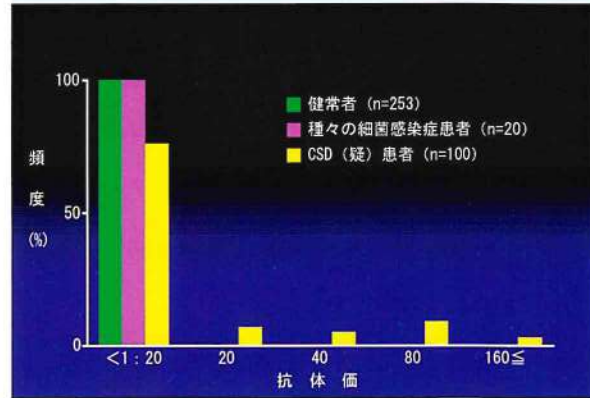


Fig. 3 IFA法による*B. henselae*抗体価測定

Fig. 4 血清抗 *B. henselae* IgG抗体価の分布Fig. 5 血清抗 *B. henselae* IgM抗体価の分布

を参考にして、総合的に判断しているのが実情である。今後、DNA塩基配列の違いに着目した各菌種の鑑別が必要である。また、*Bartonella*属以外の*Coxiella burnetii*²⁹⁾、*Chlamydia psittaci*³⁰⁾、や*Chlamydia pneumoniae*³⁰⁾との交叉反応が報告されているが、我々の検討では、慎重に解釈すれば診断上とくに問題ないとの結論を得ている³¹⁾。

② 酵素免疫アッセイ (EIA) 法および赤血球凝集法

IFA法は、手技自体は問題ないが、蛍光顕微鏡を必要とし、判定に熟練を要することから一般に普及しにくい欠点をもつ。この欠点を補うために酵素免疫アッセイ (EIA) 法^{28, 32)}および赤血球凝集法^{32, 33)}が開発されている。これらの方法は簡便であり、短時間に大量の検体処理が可能であり、またIgG抗体とIgM抗体が同時に検出でき、付属機器を必要とせず、偽陽性が少

ないなどの利点を有する。しかし、現時点ではいずれもIFA法と比べると、感度および特異性がやや落ちる傾向があるので、実際にはあまり用いられていないのが現状である。今後、これらの血清診断法に改良を加え、精度向上を目指すとともに、他の例えばゼラチン凝集法などの簡易血清診断法を新たに開発する必要がある。

③ DNA診断：PCR法を用いて末梢血液、リンパ節生検組織、パラフィン包埋組織標本、排膿液、穿刺吸引液などから直接*B. henselae*特異DNAを検出することで診断が可能である^{8), 13), 34)}。血液中から直接菌分離を試みる場合は急性期に採血し、4℃で保存する。リンパ節生検組織および穿刺膿汁は-20℃で保存しておく。

5. 自験例

(Table 4) に間接蛍光抗体法を用いて、血清診断した149例の病型とその特徴を示す。結果を示している。149例中118名(79.2%)は局所リンパ節腫大を認め、いわゆる定型的な猫ひっかき病の臨床像 (Fig. 6~9) を示したが、残りの31例(20.8%)は非定型例で、31例中17例では発熱期間は7日未満で、14例は発熱が7日以上続く例だった。31例中17例で局所リンパ節腫大があったが、14例ではリンパ節腫大を認めなかった。局所リンパ節腫大を認めない14例中3例は肝 (脾) 肉芽腫例で7日以上発熱を認めた (Fig. 10)。うち1例は巨大肉芽腫だった²³⁾ (Fig. 11, 12)。また全身型の関節リウ

マチ様症状を呈した例があった²³⁾。その他、視神経網膜炎6例 (Fig. 13)、Parinaud眼腺症候群2例 (Fig. 14)、急性脳症2例 (Table 5, 6)、痙攣発作1例、若年性関節リウマチ1例、顔面神経麻痺1例が含まれていた。以上の事実から、*B. henselae*感染症は従来の定型的猫ひっかき病ばかりでなく、リンパ節腫大を認めず、不明熱のみを主徴候とする例があること、および小児は全身性感染を起こしやすいことが判明した。(Fig. 15) は軟部組織の悪性腫瘍と間違えられた症例である。(Table 7) および (Fig. 16) にネコノミ刺傷後に発症した例を示す。

Table 4 *Bartonella*感染症の病型と特徴(自験149例)

定型的CSD:118例 (79.2%)

局所リンパ節腫大部位 (例数)

腋窩部 (34) 頸部 (37) 単徑部 (22) 顎下部 (17) 上腕 (8) 耳下腺部 (8) 鎖骨部 (4)
後頭部 (2) 大腿部 (1) 腹部 (1)

発熱 (なし:38例, 1~6日:51例, 7~13日:14例, 14日以上:15例)

非定型的CSD:31例 (20.8%)

不明熱 (7~13日:5例 14日以上:9例)

視神経網膜炎 (6)

肝・脾肉芽腫 (3)

Parinaud's oculoglandular syndrome (2)

急性脳症 (2) 痙攣 (1) JRA (1) 顔面神経麻痺 (1)

その他 (1例:発熱5日リンパ節腫脹なし)

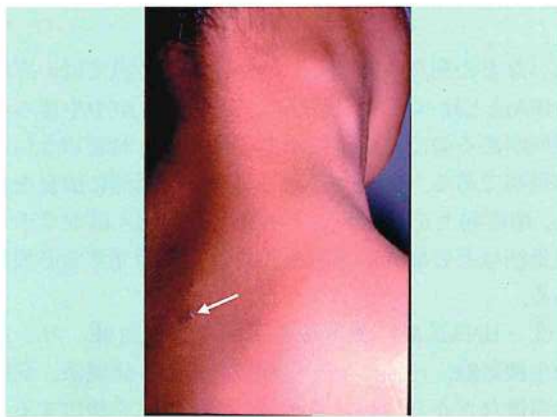


Fig. 6

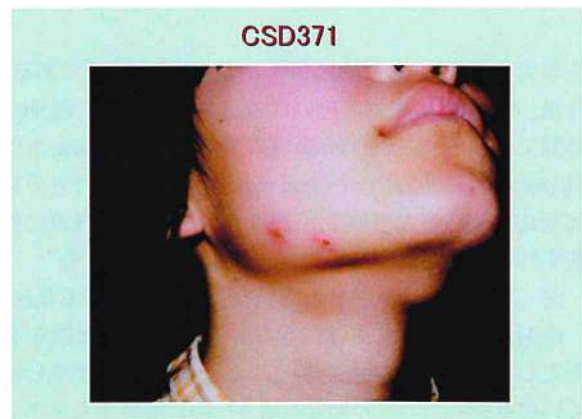


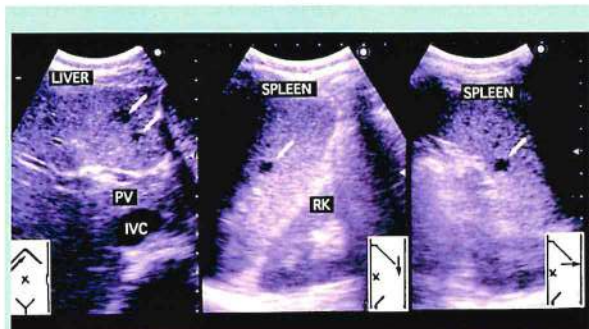
Fig. 7



Fig. 8



Fig. 9



肝・脾肉芽腫のエコー所見

Fig. 10

肝肉芽腫を認めた10歳女児例(GSD15)

現病歴

生来健康だった。
平成9年2月初旬より時に発熱を認めた。22日より夕方になると38~39度の発熱を認め、紹介医でニューキノロン系抗生剤を処方された。28日左季肋下に径45mmの可動性不良な硬い腹部腫瘤に気づかれ小児科に紹介された。



Fig. 11

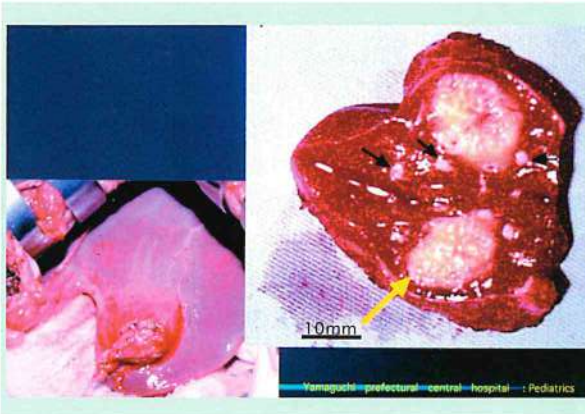


Fig. 12

Table 5 41歳女性 (CSD350)

2001.8.5頃	右手首をネコに引っ掻かれた →2週後右腋窩リンパ節腫大
9.6	失見当識, 失書, 失算, 左右失認
9.7	全身性強直性けいれん発作 →意識障害, 瞳孔散大, JCS100 EEG:全般性高振幅徐波, CSF:正常
9.8	意識レベルアップ, JCS一桁
9.11	意識レベル清明
9.20	IFA:血清IgM (-), IgG×512 リコールIgG (+) (4倍希釈) PCR:陰性

Table 6 9歳女児 (CSD280)

2000.11.3	右頸部腫脹→増大し, 圧痛あり
11.7	受診, 37.7°C, 右頸部腫脹 (5×5cm) CRP3.9mg/dl→入院
11.23	外泊中全身けいれん→一日半意識混濁状態 EEG:lazy activity CT:右後頭部浮腫 CSF:35/3 リンパ節生検→膿流出, 肉芽腫性病変, 炎症性 細胞浸潤
11.28	IFA:血清IgM×80, IgG×1024 リコールIgG (+) (2倍希釈) PCR:血液 (-), リンパ節膿汁 (+)

Table 7 34歳女性

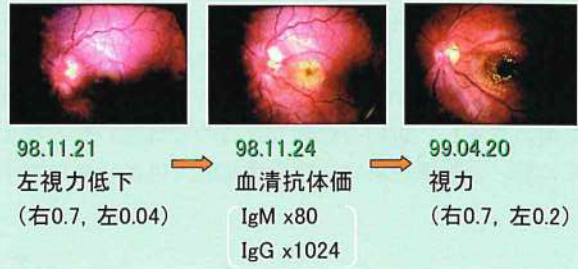
1. 経過

- 2002.10.13 米国友人宅にて, 無数のノミ (子猫に寄生) に主として腹部・上下肢を刺された. 刺し傷は化膿し, 微熱と倦怠感が数日間持続
- 10.24 帰国.体調に特に変化なし.
- 11.5 37°Cの微熱, 軽度倦怠感, 食欲不振. 風邪薬を内服.
- 11.9 微熱継続.右脇腹部分の痛みを自覚. 発汗・のぼせ・易疲労
- 11.18 朝2回突然嘔吐.以後数回嘔吐あり. 著しい視覚低下を感じ (特に夜間), 沈鬱状態続く.
- 11.20 右脇の下に, 径1cm程度のしこりを触知.
- 11.25 痛みに対してロキソニン60mg 1tab/tid 7日分処方され内服するが効果なし.

その後, IFA法による血清 *B. henselae* 抗体価を測定

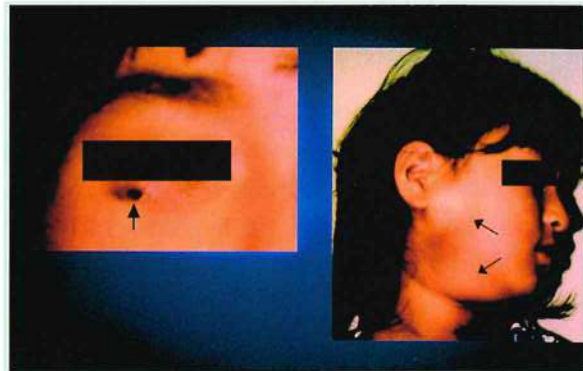
19歳女性(GSD114) 視神経網膜炎

98.11.18 発熱, 右肘内側(3cm)および腋窩リンパ節腫大
ネコによるひっかき傷(右手背, 口唇部)



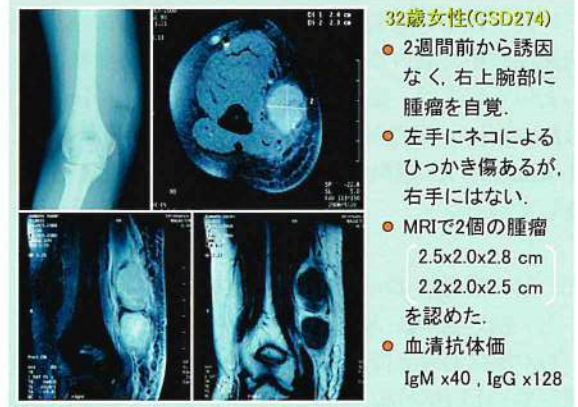
98.11.21 左視力低下 (右0.7, 左0.04) → 98.11.24 血清抗体価 (IgM x80, IgG x1024) → 99.04.20 視力 (右0.7, 左0.2)

Fig. 13



Parinaud 眼腺症候群

Fig. 14



32歳女性(CSD274)

- 2週間前から誘因なく, 右上胸部に腫瘍を自覚.
- 左手にネコによるひっかき傷あるが, 右手にはない.
- MRIで2個の腫瘍
2.5x2.0x2.8 cm
2.2x2.0x2.5 cmを認めた.
- 血清抗体価
IgM x40, IgG x128

Fig. 15

猫ノミによる刺傷



Fig. 16

6. 治療

定型のネコひっかき病は一般に良性の経過をたどり、抗生剤を使用しなくても6~12週で軽快する。全身症状を伴う例では抗生剤使用が適応となる。筆者らの経験では、定型例、非定型例のいずれにおいてもミノマイシン、ピブラマイシンなどのテトラサイクリン系抗生剤が奏効し、病期を短縮できるのではないかと考えている。分離株を用いた感受性試験ではエリスロマイ

シン、アジスロマイシン、ドキシサイクリン、リファンピシリンに感受性がある^{35), 36)}。アジスロマイシンはリンパ節腫大の期間を短縮する効果があるとの報告もある³⁷⁾。患者からの直接分離菌を用いて、各種抗菌剤に対する感受性試験を行うことが必要であるが、わが国での分離例はない。ネコからの分離菌を用いた我々の検討でも、従来通りの感受性を示した。

7. 疫学

(1) 日本人の*B. henselae*抗体保有率

我々は*B. henselae*感染の実態を把握するため、ヒトの*B. henselae*抗体保有率を調べた³⁸⁾。日本人健康成人267名の*B. henselae* IgG抗体陽性率は6.4% (17/267)だった。このうち、ネコとの接触歴のない群の抗体陽性率は2.3% (4/173)、接触歴のある群では12.5% (10/80)、さらに猫ひっかき病患者の同居家族では21.4% (3/14)であり、ネコとの接触歴の有無により抗体保有率に有意な差が認められた ($p < 0.01$)。一方、わが国のHIV患者の抗体保有率は健康人と比べ、やや高い傾向にあるが、統計学的に有意差を認めなかった³⁹⁾。また、抗体陽性例の抗体価は64~128倍と低値で、256倍以上の高値を示す猫ひっかき病患者とは異っていた。以上の事実から、日本人における*B. henselae*抗体保有率は低いことが判明した。抗体保有率が少ないという事実は、集団として見た場合、大部分の人では*B. henselae*菌に対する免疫がないことを意味し、*B. henselae*に感染・罹患する可能性のあることを示唆している。

(2) 飼い猫の*B. henselae*感染の実態① 飼い猫の*B. henselae*抗体保有率

わが国における間接蛍光抗体法を用いた調査⁴⁰⁾では、飼い猫の15.1%が*B. henselae*抗体を有しており、抗体保有率に地域差(東北・北海道; 6.3%, 関東; 22.0%, 静岡・愛知・三重・大阪・兵庫・福岡; 15.2%)を認めている。我々の山口県の飼い猫を用いた調査では、ネコ血液中のIgG抗体保有率は30% (6/20)、菌分離率は11% (24/217)だった。アメリカの調査⁴¹⁾では、飼い猫の抗体保有率は27.9%で、地域別では高温多湿地域のネコの*B. henselae*抗体保有率は高く、南東部で54.6%、ハワイで47.4%、一方アラスカでは5%と報告されている。

② 飼い猫の*B. henselae*感染

ネコの血液、ネコの口腔スワップ、猫ノミについてはPCR法を用いて*B. henselae* DNAの検出を試みた。猫血液を用いたPCR法は6.2% (1/16)で陽性だった。

猫口腔スワップで20% (2/10)で陽性だった。カリフォルニアでの調査⁴²⁾では、飼い猫の39.5%が菌血症を示し、若いネコは成人ネコと比べ菌血症を示す傾向にあったという。

③ 飼い犬の*B. henselae*抗体保有率および*B. henselae*感染

我々はネコの不顕性感染率および抗体保有率が高いことから、ペットとして飼育されることが多く、噛まれることも多いイヌにおいてもネコ同様に*B. henselae*感染源となりうるのではないかと作業仮説をたて、実際にイヌについてもネコ同様に検査を行った。イヌ45匹の血液について間接蛍光抗体法を用いて*B. henselae* IgG抗体価を測定したところ、イヌの*B. henselae* IgG抗体保有率は4.4% (2/45)、血中のPCR法では8.8% (4/45)で*B. henselae* DNAが検出された⁴³⁾。また、イヌ口腔スワップのPCR検査では12.5% (2/16)が*B. henselae*を保有していた。以上の事実から、ネコだけでなく、イヌも重要な*B. henselae*の保菌宿主であることが判明した。今後ネコ・イヌ以外のペット動物での感染の実態を明らかにする必要があるものと考えられる。

④ 猫ノミ、犬ノミの*B. henselae*感染

ネコ・イヌに寄生する2種類のノミ (*Ctenocephalid felis*, *Ctenocephalid canis*) の*Bartonella henselae*感染の有無を検討したところ、わが国の飼い猫寄生ノミの約33%、飼い犬寄生ノミの約27%が*B. henselae*に感染していることが明らかとなった⁴⁴⁾。これは猫ノミの26~34%から*B. henselae*特異DNAが検出されたとする欧米の報告^{45), 46), 47)}と同様であった。従って、猫ノミ、犬ノミともに*B. henselae*に感染しており、寄生ノミがネコ・イヌへの感染媒体であること、および人への直接感染源となり得ることが示唆された。Chomelら⁴⁸⁾は飼い猫の39.5%が*B. henselae*による菌血症を示しており、菌血症の猫の方が菌血症のない猫より、寄生ノミが多かったと報告している。また、ノミが、*B. henselae*を含む血液を摂取することにより、*B. henselae*

に感染すること⁴⁰⁾や、菌血症の猫から採取したノミを用いた、猫への*B. henselae*感染が実験的に確認されている^{41), 42)}。これらの報告とネコ-ネコ間でのノミの移動があること⁴³⁾から、ノミがネコ-ネコ間で*B. henselae*を媒介している可能性は十分にあると考えら

れる。犬ノミからも*B. henselae*特異DNAを検出しているので、イヌ-イヌ間、さらにネコまたはイヌから人への*B. henselae*感染においても、ノミが重要な感染媒体になり得ることが示唆される。

8. 予防法

感染はネコなどのペットに直接接触することにより成立するため、ネコとのキスなど濃厚接触を避けることが望ましい。ネコとの接触後のうがい、手洗いは感染防御に有効である。ネコの排泄物などを適切に処理することが必要である。ネコに寄生しているノミが*B. henselae*菌を媒介するので、寄生ノミを駆除することが予防につながる。若いネコはひっかきやすいので注意を要する。万一、ネコにひっかかれた場合は、す

ぐに受傷部を洗い流し、消毒することが大切である。また、ひっかかれた部位の所属リンパ節が腫脹した場合はすぐに受診するとともに、ネコを飼っていることを医師に告げることが大切である。不明熱など原因不明の全身性疾患に罹患した場合に、ネコ・イヌなどペットとの接触歴があれば、医師に告げることにより、本症の早期診断・治療への道が開かれる。

9. おわりに

これまでの研究で、1) わが国において猫ひっかき病は決してまれな感染症ではない、2) 日本人の*B. henselae*に対する免疫抗体保有率は低い、3) *B. henselae*感染はネコによる受傷のみならず、ネコやイヌとの接触または直接猫ノミ・犬ノミからでも起こりうる、4) *B. henselae*感染症は単に猫ひっかき病のみに限定されるものではなく、日和見感染症、急性脳症、視神経網膜炎、原因不明の心内膜炎、心筋症、炎症性肝・脾肉芽腫、血小板減少性紫斑病、多関節炎など全身性でかつ多彩な臨床病型を示す、5) 不明熱の患者でネコ・イヌなどのペットとの接触歴がある場合、*B. henselae*感染症を考慮する必要がある、などが明らかになった。

今後、*B. henselae*感染症のわが国での発生頻度、臨床的特徴、罹患者の抗体価の経年的推移などを明らかにする必要がある。また、感染経路を解明するために、ネコを含めた他の種類のペットを含む媒介動物の可能性についての疫学的調査が必要である。最近のペットブームの中で、ネコやイヌを飼う人の数が増えつつある。平成12年6月の総理府の「動物愛護に関する」世論調査では、家庭でネコやイヌなどのペットを飼っている人は36.7%、ペットで、飼っている動物はイヌ63.8%、ネコ28.1%だった。ペットを飼う理由は「気持ちやわらぐ(まぎれる)から」、「動物好きだから」、「子どもの情操教育のため」の順である。また、ペット飼育による迷惑として13.7%の人が「寄生虫や人畜共通感染症が移される心配がある」と答えている。ペットは私たちの慌ただしい日常生活に安らぎと潤いを与えてくれる。ペットとうまく共存していくことが望まれる。

文 献

- 1) Debre R, Lamy M, Jammet M-L *et al.* : La maladie des griffes de chat. Bull. Mem. Soc Med Hop Paris 66:76~79, 1950
- 2) Wear, DJ, Margileth AM, Hadfield TL *et al.* : Cat scratch disease : evidence for a bacterial etiology. *Science* 221 : 1403~1405, 1983
- 3) English CK, Wear DJ, Margileth AM *et al.* : Cat-scratch disease. Isolation and culture of the bacterial agent. *JAMA* 259 : 1347~1352, 1988
- 4) Brenner DJ, Hollis DG, Moss CW *et al.* : Proposals of *Afipia* gen. nov., with *Afipia felis* sp. nov. (formerly the cat-scratch disease bacillus), *Afipia clevelandensis* sp. nov. (formerly the Cleveland clinic foundation strain), *Afipia broomeae* sp. nov., and three unnamed genospecies. *J Clin Microbiol* 29 : 2450~2460, 1991
- 5) Bergmans AMC, Groothedde JW, Schellekens JFP *et al.* : Etiology of cat scratch disease : comparison of polymerase chain reaction detection of *Bartonella* (formerly *Rochalimaea*) and *Afipia felis* DNA with serology and skin tests. *J Infec Dis* 171 : 916~923, 1995
- 6) LeBoit PE, Berger TG, Egbert BM *et al.* : Epitheloid haemangioma-like vascular proliferation In AIDS : manifestation of cat-scratch disease bacillus Infection. *Lancet* 1 : 960~963, 1988

- 7) Slater LN, Welch DF, Hensel D *et al.*: A new recognized fastidious gram-negative pathogen as a cause of fever and bacteremia. *N Engl J Med* 323 : 1587~1593, 1990
- 8) Relman DA, Loutit JS, Schmidt TM *et al.*: The agent of bacillary angiomatosis. An approach to the identification of uncultured pathogens. *N Engl J Med* 323 : 1573~1580, 1990
- 9) Adal KA, Cockerell CJ, Petri WA *et al.*: Cat scratch disease, bacillary angiomatosis, and other infections due to *Rochalimaea*. *N Engl J Med* 330 : 1509~1515, 1994
- 10) Brenner DJ, O'Connor SP, Hollis DG *et al.*: Proposals to unify the genera *Bartonella* and *Rochalimaea*, with descriptions of *Bartonella quintana* comb. nov., *Bartonella vinsonii* comb. nov., *Bartonella henselae* comb. nov., and *Bartonella elizabethae* comb. nov., and to remove the family *Bartonellaceae* from the order *Rickettsiales*. *Int J Syst. Bacteriol* 43 : 777~786, 1993
- 11) 浜口英祐, 長野和夫: 猫ひっかき病の1例. 外科 15 : 672~674, 1953
- 12) Folkman J, Hauderschild C, Zetter BR : Long-term culture of capillary endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 76 : 5217~5221, 1979
- 13) Glaser BM, D'Amore PA, Seppa H *et al.*: Adult tissues contain chemoattractants for vascular endothelial cells. *Nature* 288 : 483~484, 1980
- 14) Margileth AM : Cat-scratch disease. *Adv Pediatr Infect Dis* 8 : 1~21, 1993
- 15) Tsukahara M, Tsuneoka H, Iino H, Ohno K. and Murano I. : *Bartonella henselae* infection from a dog. *Lancet* 352 : 1682, 1998
- 16) Noah DL, Bresee JS, Gorenssek MJ *et al.*: Cluster of five children with acute encephalopathy associated with cat-scratch disease in south Florida. *Pediatr Infect Dis* 14 : 866~869, 1995
- 17) Dangman BC, Albanese BA, Kasica MA *et al.*: Cat scratch disease in two children presenting with fever of unknown origin : imaging features and association with a new causative agent, *Rochalimaea henselae*. *Pediatrics* 95 : 767~771, 1995
- 18) Jacobs RF, Schutze GE : *Bartonella henselae* as a cause of prolonged fever and fever of unknown origin in children. *Clin Infect Dis* 26 : 80~84, 1998
- 19) Tsukahara M, Tsuneoka H, Iino H *et al.*: *Bartonella henselae* infection as a cause of fever of unknown origin. *J Clin Microbiol* 38 : 1990~1991, 2000
- 20) 村野一郎, 吉井英樹, 蔵重秀樹ほか: 全身性猫ひっかき病の3例, 感染症学雑誌 73 : 248~251, 1999
- 21) Anderson BE, Neuman MA : *Bartonella* spp. as emerging human pathogens. *Clin Microbiol Rev* 10 : 203~219, 1997
- 22) Murano I, Yoshii H, Kurashige H *et al.*: Giant Hepatic Granuloma Caused by *Bartonella henselae*. *Pediatr Infect Dis J* 20 : 319~320, 2001.
- 23) Tsukahara M, Tsuneoka H, Fujita K *et al.*: *Bartonella* infection associated with systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis* 32 : E22~E23, 2001.
- 24) Regnery R.L., Olson J.G., Perkins B.A. and Bibb W. : Serological response to "*Rochalimaea henselae*" antigen in suspected cat-scratch disease. *Lancet* 339 : 1443~1445, 1992
- 25) 常岡英弘, 藤井玲子, 山本きよみほか : 間接蛍光抗体法による*Bartonella henselae*抗体価測定-*B. henselae*単独抗原とVero細胞共培養抗原との比較-. 感染症学雑誌 72 : 801~807, 1998
- 26) 常岡英弘, 藤井玲子, 藤澤桂子ほか : 感染診断キットの臨床的有用性. 感染症学雑誌74 : 387~391, 2000
- 27) Dalton MJ, Robinson LE, Cooper J *et al.*: Use of *Bartonella* antigen for serologic diagnosis of cat-scratch disease at a national referral center. *Arch Intern Med* 155 : 1670~1676, 1995
- 28) Hollingdale MR, Herrmann JE, Vinson JW : Enzyme immunoassay of antibody to *Rochalimaea quintana* : diagnosis of trench fever and serologic cross-reactions among other rickettsiae. *J Infect Dis* 137 : 578~582, 1978
- 29) La Scola B, Raoult D : Serological cross-reactions between *Bartonella quintana*, *Bartonella henselae*, and *Coxiella burnetii*. *J Clin Microbiol* 34 : 2270~2274, 1996
- 30) Maurin M, Eb F, Etienne J *et al.*: Serological cross-reactions between *Bartonella* and *Chlamydia*, species : implications for diagnosis. *J Clin Microbiol* 35 : 2283~2287, 1997
- 31) 常岡英弘, 尾内一信, 長岡宏美ほか : 間接蛍光抗体 (IFA) 法による*Bartonella henselae*, *Chlamydia pneumoniae* および*Coxiella burnetii*の交差反応. 感染症学雑誌 75 : 406~410, 2001
- 32) Knobloch J, Solano L, Alvarez O *et al.*: Antibodies to *Bartonella bacilliformis* as determined by fluorescent test,

- indirect hemagglutination and ELISA. *Trop Med Parasitol* 36 : 183~185, 1985
- 33) 藤井玲子, 藤澤桂子, 山本きよみほか: 受身赤血球凝集反応による *Bartonella henselae* 抗体の検査. 医学と生物学 135 : 211~214, 1997
- 34) Anderson B, Kelly C, Threlkel R *et al.*: Detection of *Rochalimaea henselae* DNA in specimens from cat scratch disease patients by PCR. *J Clin Microbiol* 32 : 942~948, 1994
- 35) Maurin M, Gasquet S, Ducco C *et al.*: MICs of 28 antibiotic compounds for 14 *Bartonella* (formerly *Rochalimaea*) isolates. *Antimicrob. Agents Chemother* 39 : 2387~2391, 1995
- 36) Wolfson C, Wolfson C, Branley J *et al.*: The Etest for antimicrobial susceptibility testing of *Bartonella henselae*. *J Antimicrob Chemother* 38 : 963~968, 1996
- 37) Bass JW, et Freitas BC, Freitas AD *et al.*: Prospective randomized double placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat-scratch disease. *Pediatr Infect Dis J* 17 : 447-452, 1998
- 38) 常岡英弘, 藤井玲子, 山本きよみほか: 健康人の抗 *Bartonella henselae* IgG抗体保有率. 感染症学雑誌 73 : 90~91, 1999
- 39) Tsukahara M, Tsuneoka H, Goto M *et al.*: Seroprevalence of *Bartonella henselae* among HIV-1 infected patients in Japan. *J Jpn Assoc Infect Dis* 73 : 1241~1242, 1999
- 40) Ueno H, Muramatsu Y, Chomel BB *et al.*: Seroepidemiological survey of *Bartonella* (*Rochalimaea*) *henselae* in domestic cats in Japan. *Microbiol Immunol* 39 : 339~342, 1995
- 41) Jameson P, Greene C, Regnery R *et al.*: Prevalence of *Bartonella henselae* antibodies in pet cats throughout regions of North America. *J infect Dis* 172 : 1145~1149, 1995
- 42) Chomel BB, Abbott RC, Kasten RW *et al.*: *Bartonella henselae* prevalence in domestic cats in California : risk factors and association between bacteremia and antibody titers. *J Clin Microbiol* 33 : 2445~2450, 1995
- 43) 石田千鶴, 常岡英弘, 飯野英親ほか: 猫・犬寄生ノミの *Bartonella henselae* 感染. 感染症学雑誌 75(2) : 133~136, 2001
- 44) Chomel BB, Kasten RW, Floyd-Hawkins K *et al.*: Experimental transmission of *Bartonella henselae* by the cat flea. *J Clin Microbiol* 1996 ; 34 : 1952~1956.
- 45) Bergmans AM, de Jong CM, van Amerongen G *et al.*: Prevalence of *Bartonella* species in domestic cats in the Netherlands. *J Clin Microbiol* 1997 ; 35 : 2256~2261.
- 46) Higgins JA, Radulovic S, Jaworski DC *et al.*: Acquisition of the cat scratch disease agent *Bartonella henselae* by cat fleas (Siphonaptera : Pulicidae). *J Med Entomol* 1996 ; 33 : 490~495.
- 47) Foil L, Andress E, Freeland RL *et al.*: Experimental infection of domestic cats with *Bartonella henselae* by inoculation of *Ctenocephalidis felis* (Siphonaptere : Pulicidae) feces. *J Med Entomol* 1998 ; 35 : 625~628.
- 48) Rust MK : Interhost movement of adult cat fleas (Siphonaptera : Pulicidae). *J Med Entomol* 1994 ; 31 : 486~489.

総 説

小動物の消化管疾患における治療薬の現状とこれから

佐 藤 晃 一*

[受付 : 2006年10月25日]

REVIEW

THE PRESENT AND FUTURE CONDITIONS OF DRUGS PROMOTING GASTROINTESTINAL FUNCTION IN SMALL ANIMALS

Koichi SATO

Laboratory of Veterinary Pharmacology, Department of Veterinary

Medicine, Faculty of Agriculture, Yamaguchi University

1677-1, Yoshida Yamaguchi 753-8515, Japan

[Received for publication : October 25, 2006]

In the small animal therapy, the disorder of digestive organs is one of the most common diseases. The disorder is caused by the infection of microorganisms, virus or parasites, and also poisonings, intestinal tumor, stress-induced disease, allergic disease, and so forth. In some cases the disease is so serious that the animals need immediate attention and care. In other cases they need only resting cure. The diversity of the disorder is not only due to the etiology but also the complexity of digestive organs. The digestive system is composed of many types of organs, such as esophagus, stomach, intestine, liver, gallbladder, and pancreas. All of these organs have different types of structure and function, and accordingly the disorder of digestive organs is diverse.

The secretion of many types of digestive juice, and the permeability of mucosa for digesting food, and absorbing the digestive food are regulated in both small intestine and large intestine. The contraction and relaxation of intestinal smooth muscle, called peristalsis, regulate the motility of these organs to move the food through the tract, and to eliminate the wastes left over. The motility of these intestines is important to regulate the circumstances in intestinal tract and the enterobacterium. Because of these reasons, it is important to know the gastro-intestinal disorder and to propose the therapeutic strategy.

In this article the author will review the mechanism of intestinal motility, the motility disorder of intestine, and introduce the relationship of inflammatory bowel disease with intestinal motility disorder.

はじめに

小動物の臨床現場において、消化器病は最も数多く遭遇する疾患の一つである。その発症には、細菌・ウイルス・寄生虫の感染、各種の中毒、腫瘍、ストレス性疾患、アレルギー性疾患など、多くの要因が考えられる。また、病状の程度は、重篤で早急な処置を必要とするものから、患者を安静にさせる程度で回復し、ほとんど治療を必要にしないものまで多岐にわたる。このような消化器疾患の多様性は、発症要因の多様性だけではなく、消化器機能の

複雑性にも起因すると考えられる。消化器は、口腔から肛門までの一連の消化管とそれに付随する肝臓、胆嚢、膵臓などの解剖学的にも機能的にも大きく異なる各種の臓器を含むため、その疾患は当然のことながら多様性を持つことになる。

消化管のみに疾患を限定しても、犬や猫などの小動物においてはその発生頻度はきわめて高く、なかでも下痢は最も高頻度で見られる重要な消化管の臨床症状の一つとなっている。特に犬では下痢の発生率が高く、多摩獣医臨床研究会が行った2002年度の調査では疾病発生順位の1位となっている²⁰。Table 1に示すとおり、疾病発生順位の50位以内に入る犬の消化器系の病気は、ほとんどが下痢と消化管炎症で占められている。

小腸や大腸などでは、食物を消化し吸収するために様々な消化液が分泌されるとともに、栄養分の吸収や水分の透過性が調節されている。また、収縮と弛緩がまざりあった複雑な腸運動を行うことで、食物を移動させるだけでなく、腸内細菌を正常な状態へ保つなど腸内環境の維持に対しても重要な働きを行っている。そのため、消化管の運動と炎症の関係を理解することは、消化管の疾病を理解し治療戦略を立てる上で非常に重要である。本稿では、消化管(腸)運動の調節機構、消化管運動が関与する疾病、さらに消化管炎症に伴う腸運動の変化について概説する。

Table 1 犬と猫の疾病発生順位に見る消化管疾病 (50位以内)

犬の疾病発生順位	疾病名	例数	発生率(%)
1	下痢	297	3.94
12	胃炎	109	1.45
15	急性胃腸炎	99	1.31
18	食欲不振	88	1.17
22	胃腸炎	75	1
25	急性胃炎	71	0.94
27	嘔吐	68	0.9
31	細菌性下痢	60	0.8
35	急性大腸炎	52	0.69
41	急性腸炎	41	0.54
47	軟便	32	0.42
48	消化不良性下痢	31	0.41

猫の疾病発生順位	疾病名	例数	発生率(%)
6	歯肉および口内炎	137	3.06
10	食欲不振	82	1.83
11	下痢	80	1.79
13	胃炎	73	1.63
19	便秘	46	1.03
21	嘔吐	41	0.92
22	胃腸炎	38	0.85
25	急性胃炎	34	0.76
34	急性胃腸炎	20	0.45
36	急性腸炎	18	0.4
36	細菌性下痢	18	0.4
	以下省略		

※「イヌ・ネコの疾病統計2002年度の動向」(2004)より抜粋

1. 消化管の運動と役割

小腸は十二指腸・空腸・回腸からなり、胃から送られてきた食物を分解し吸収することが重要な役目となっている。そのため、小腸粘膜には多数の絨毛が存在し、粘膜表面積を広くすることで吸収効率を高くしている。小腸の運動には、振子運動、分節運動、蠕動運動があり、消化管を構築する二つの平滑筋である外縦走筋と内輪走筋によりこれらの運動が行われている。振子運動と分節運動は、食物と消化酵素の攪拌を行うことで効率的な消化作業へ寄与している。蠕動運動は、方向性を持った運動であり、食塊を口側から肛門側へ移動

させる。

大腸は、盲腸・結腸・直腸に大別される。その主な機能は水と電解質の吸収と糞便の貯留であり、主に蠕動運動と逆蠕動運動により内容物の移動と保持が行われている。結腸では効率よく水分吸収を行う必要があるため、逆蠕動運動により糞便を停滞させ、蠕動運動により排泄する。栄養分の消化吸収はほとんど行われないため、小腸とは異なり絨毛は形成されていない。一般に、大腸の通過速度が増加し、水分吸収機能が過度に低下すると下痢となり、逆に腸運動の低下により長く停滞し、過剰に水分が吸収されると便秘になると考えられている。しかし、大腸には膨大な数の腸内細菌が生息しており腸内環境を整える重要な役割を果たしているため、腸運動が低下し腸内細菌叢の分布が異常となれば、下痢をまねくこともある。

2. 消化管運動の調節機構

1) 神経系による調節機構

消化管運動は副交感神経と交感神経の2つの自律神経と、消化管壁に存在する筋層間神経叢と粘膜下神経叢の2つの壁内腸管神経により制御されている。しかし、自律神経支配を切断しても消化管運動は独立して機能することから、消化管運動にはこの壁内腸管神経が重要と考えられている。蠕動運動は、腸管壁が管腔内容物によって引き伸ばされた時に起こる反射性の反応であり、食道から直腸に至る消化管の全ての部位で起こるもっとも基本的な消化管運動である。蠕動運動には方向性があり、食塊を肛門方向へ導くため重要な働きを担っている^{2, 3)}。消化管運動の制御は、主に外縦走筋と内輪走筋の間にある筋層間神経叢(アウエルバッハ神経叢)が担っている(Fig. 1)

腸に食塊が侵入すると、局所的な伸展により放出されたセロトニンにより、腸伸展受容器である感覚神経のセロトニン受容体が活性化され、それが反射性に筋層間神経叢を活性化する²⁰⁾。筋層間神経叢のうち逆行性に走行するコリン作動性神経は、サブスタンスPや

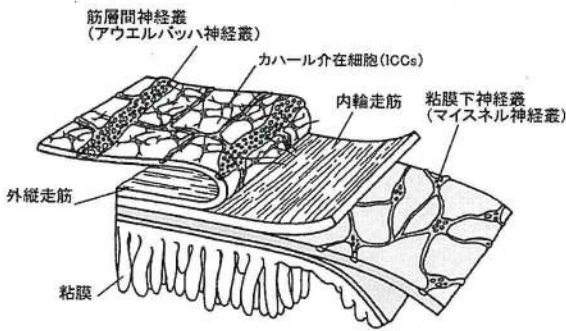


Fig. 1 消化管壁の基本構造

消化管壁の主要構成構造は、外側から外縦走筋、筋層間神経叢(アウエルバッハ神経叢)、内輪走筋、粘膜下神経叢(マイスネル神経叢)、粘膜となっている。筋層間神経叢は主に、外縦走筋と内輪走筋の収縮弛緩を制御することで消化管運動調節を、また、粘膜下神経叢は主に粘膜からの分泌を制御する。

アセチルコリンを放出する興奮性神経を活性化し、口側の消化管平滑筋の収縮を引き起こす。一方、順行性(肛門側)に延びるコリン作動性神経は、一酸化窒素(NO)、アデノシン3リン酸(ATP)やバソアクティブ腸管ペプチド(VIP)を分泌する抑制性神経を活性化し、肛門側の消化管平滑筋の弛緩をもたらす(Fig. 2)。

これらの一連の反応により、消化管の蠕動運動が構成され、食塊が口側から肛門側へ移動する。

2) 消化管ホルモンによる調節機構

生体内で消化管へ繋がる迷走神経を切断しても、消化管の分泌や運動が維持されることから、体液性の因子の存在が明かとなり、現在では膵臓から分泌されるホルモンも含め約20種類の胃腸膵ホルモンの存在が明かとなっている。中でも、ガストリン、コレシストキニン、セクレチン、モチリンは、主に消化管粘膜層から分泌され、消化液の分泌や消化管運動のみならず、中枢へ作用する場合もある。近年、新たに発見されたグレリンも、空腹時に胃より分泌され、中枢へ働きかけて摂食行動を促進するとともに、消化管へ作用し消化管運動を亢進することが報告されている¹⁹⁾。

3) 自動運動機構

食道と胃の上部を除くほぼ全ての消化管は、周期的に変動する固有の電気的リズムを持ち、自発的な変化に伴って活動電位が発生し、周期的な収縮を生み出している(Fig. 3)⁹⁾。この周期的リズムは、胃では約4回/分、小腸では8~12回/分、大腸では9~16回/分と、臓器によって固有のサイクルで変化する。摘出

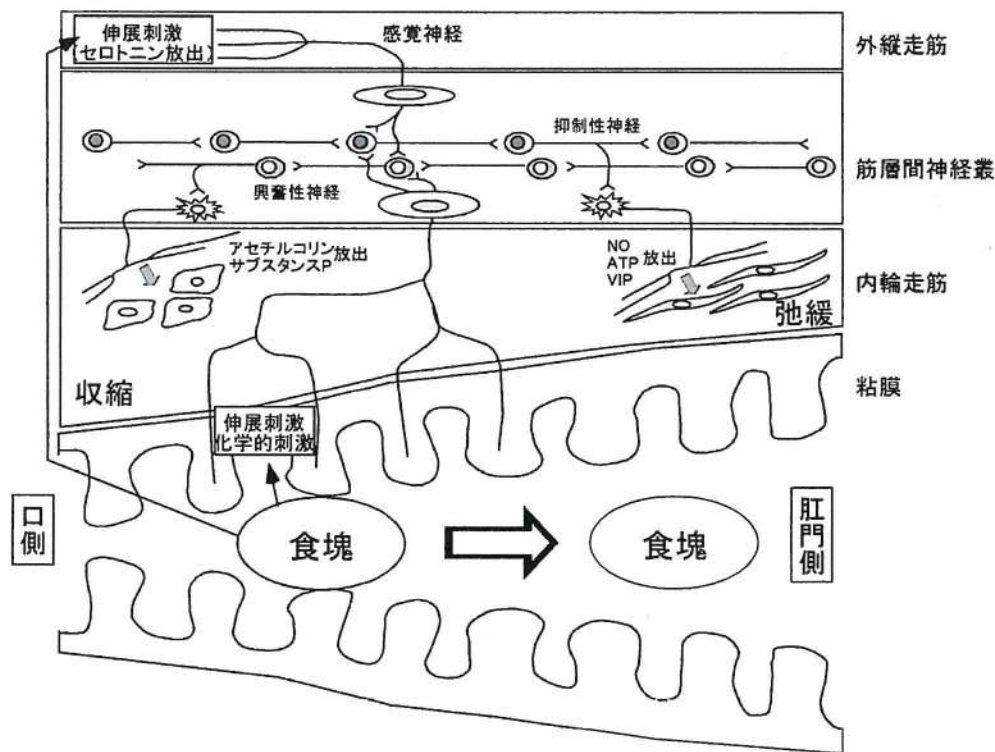


Fig. 2 消化管蠕動運動の調節機構

消化管には、粘膜と外縦走筋に、伸張刺激や化学物質に対して感受性を持つ受容器が存在する。食物塊が消化管内腔に入ってくると、これらの受容器が刺激を受けることで、食塊より口側側の筋層は、逆行性に走行する興奮性神経終末より分泌されるアセチルコリンやサブスタンスPにより収縮する。一方、食塊より肛門側は、抑制性神経終末より分泌される一酸化窒素(NO)、ATPならびにVIPなどにより、弛緩する。これらの一連の反応により、消化管は蠕動運動を起こし、管腔内の食塊を滞ることなく肛門側へ移動させる。

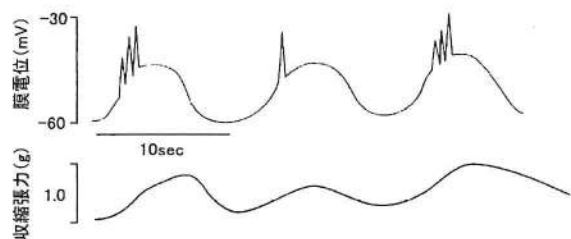


Fig. 3 消化管平滑筋の膜電位と収縮張力の基本リズム

消化管の平滑筋細胞は膜電位が-50mV前後で変動する自発性の電位リズム(活動電位)を刻む。この活動電位がある閾値を超えるとスパイク電位を発生し、平滑筋が強く収縮する。活動電位は、蠕動運動の基本であり、アセチルコリンなどの神経伝達物質などによって修飾を受け、リズムやその振幅が変化する⁴¹⁾。

した消化管平滑筋をテトロドトキシンで処置すると、神経細胞のナトリウムチャンネルが阻害されることにより、全ての神経支配を遮断することができるが、この周期的なリズムは変化しない。近年では、カハールの介在細胞(Interstitial Cells of Cajal; ICCs)と呼ばれる間葉系細胞が、心筋の刺激伝導系と同じようにリズムを生み出している可能性が示唆されている²²⁾。この細胞は、筋層間神経叢では樹状の突起を伸ばして、細胞間にネットワークを形成するとともに、神経細胞や消化管平滑筋と密着した構造を持つことから、カハールの介在細胞が消化管の基本リズムの歩調取りを行っていると考えられている (Fig. 1)。

4) その他の調節因子

近年、消化管の機能に関与する新たな受容体として、プロテアーゼ活性化受容体 (protease-activated receptors; PARs) の生理的および病態生理的役割が明らかとなってきた。PARsは細胞膜を7回貫通し、細胞内部で結合したGタンパク質を介して細胞内へ情報を伝

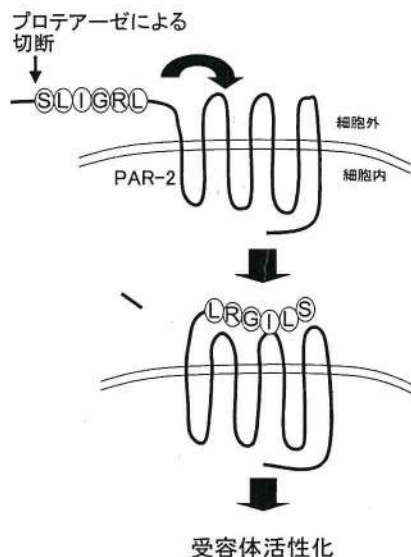


Fig. 4 プロテアーゼ活性化受容体 (PAR-2) の活性化様式

細胞外の受容体N末がトリプシンなどのセリンプロテアーゼで切断されることにより構造変化を起こし、受容体膜貫通部位の細胞外第2ループへ結合し受容体が活性化される。活性化された受容体は、最終的には細胞内へ取り込まれるなどのダウンレギュレーションが起こる。

達する、7回膜貫通型Gタンパク質共役型受容体の1種である。トロンピンやトリプシンなどの消化酵素(セリンプロテアーゼ)により特異的に活性化を受け、現在までにPAR1-4の4種類の受容体が発見されている (Table 2)。

PARsの活性化様式は一般の受容体と異なっており、細胞外に突出した受容体の一部が受容体自身を活性化する、テザーリガンド (tethered ligand) とよばれる特徴的な活性化様式を取る。非活性化状態では、PARsの細胞外に伸びたN末端のアミノ酸により、活性アミノ酸配列が覆い隠された状態で存在している。特異的

Table 2 プロテアーゼ活性化受容体の比較

	PAR-1	PAR-2	PAR-3	PAR-4
アミノ酸数	425残基(ヒト)	397残基(ヒト)	374残基(ヒト)	385残基(ヒト)
活性化プロテアーゼ(強)	トロンピン	トリプシン、トリプターゼ、トリプシン-2	トロンピン	トロンピン、トリプシン
活性化プロテアーゼ(弱)	トリプシン、血液活性化因子VIIa、Xa、グラザイムA、プラスミン	MT-セリンプロテアーゼ1、Derp3、DerP9、VIIa、Xa、コックローチプロテアーゼ	トリプシン、Xa	カゼプシンG、VIIa、Xa
不活性化プロテアーゼ	カゼプシンG、プロテイナーゼ3、エラスターゼ、キマーゼ	エラスターゼ、キマーゼ	カゼプシンG	不明
テザーリガンド配列	SFLLR(ヒト) SFLLR(マウス/ラット)	SLIGKV(ヒト) SLIGRL(マウス/ラット)	TFRGAP(ヒト) SFNGGP(マウス)	GYPGQV(ヒト) GYPGKF(マウス)
選択的活性化ペプチド	TFLLR-NH ₂ TFRIFD	SLIGKV-NH ₂ (ヒト) SLIGRL-NH ₂ (マウス/ラット)	無し	GYPGKV-NH ₂ GYPGQV-NH ₂ AYPGKF-NH ₂
選択的結抗剤	PWJ-56110 PPACK(catalytic selective)	ENMD-1068		YD-3
主な分布	血小板(ヒト、モルモット)、腎臓、脳、歯肉、食道、胃、小腸、大腸、血管	腎臓、C-繊維、皮膚、歯肉、唾液腺、胃、小腸、大腸、血管	血小板(マウス、ラット、ウサギ)	血小板(ヒト、マウス、ラット、モルモット)、食道、結腸

プロテアーゼにより、N末端アミノ酸が切断され活性化部位が露出すると、これが同じ受容体の細胞外第2ループに結合することで、受容体が活性化される (Fig. 4).

PARsは、唾液腺、食道、胃、膵臓、小腸、大腸といった、ほぼ全ての消化器に発現して、消化器の多種多様な生理的・病態生理的機能に深く関与していることが明かとなってきた。特に、PAR-1とPAR-2は、消化管運動や分泌に深く関与するばかりでなく、炎症性の消化管疾患においても、重要な役割をすることが明かとなっている。

口腔の唾液腺、胃粘膜、膵臓の導管上皮細胞に発現したPAR-2を活性化することにより、唾液、胃粘液、膵臓の分泌が増加する^{15,16)}。特に、胃組織には多くの細胞にPAR-1とPAR-2が発現しており、胃の粘膜血流量を確保するなど、主に胃粘膜保護作用に関与する種々の生理的機能に寄与していることが知られる。腸粘膜にもPAR-1とPAR-2は存在し、イオンの放出や吸収に必要なイオントランスポーターの活性化を引き起こす²⁰⁾。また、PAR-1やPAR-2の作動薬を消化管内腔に適用することによって腸炎が発症すると言う報告と^{5, 7)}、逆に、PAR-2の腹腔内投与によって腸炎が抑えられるとする報告もされている⁹⁾。

一方、消化管の運動に対するPARsの作用は、動物種や臓器腫によって、非常に大きな違いを持っている。例えば、ラットの胃から作製した縦走平滑筋標本ではPAR-1とPAR-2の活性化により収縮反応が起こるが、同じラットでも小腸から作製した輪走筋標本では弛緩が起こる。さらに、ラットの結腸では、隣り合う平滑筋組織の輪走筋と縦走筋で異なる反応が得られ、輪走筋ではPAR-1とPAR-2により弛緩だけが観察されるが、縦走筋では収縮も観察される²¹⁾。

3. 消化管運動障害を伴う消化器疾患

1) 下痢

既に述べたとおり、下痢は犬では最も高頻度に見られる消化器症状の一つである。通常、便に含まれる水分量は人で70-80%、動物ではそれより若干低いと考えられており、水分含量が90%前後になると下痢の症状を呈する。その多くは軽症であり、自然に治癒するか、もしくは簡単な治療で改善する事が多い。しかし、下痢の原因として、細菌、ウイルス、寄生虫感染、腸炎、膵炎、胆嚢炎、腹膜炎、ストレス性など多岐にわたることから、重篤な疾患の症状として顕在化している可能性があり、慎重な対応を取る必要がある。特に急性の下痢は、嘔吐と同様に有害物質を排除する生体防御作用の一環として起こることがあるため、安易に止瀉薬を投与すると病態の悪化を招くこともある。一方、激しい下痢の場合は、体内から水分や電解質が急

Table 3 小腸性下痢と大腸性下痢の分類

状態	小腸性下痢	大腸性下痢
一回当たりの便の量	増加	減少
粘液や潜血	あまり見られない	よく見られる
便の質	さまざま	未消化物は含まれない
メレナ	たまに見られる	見られない
排便回数	若干増加または正常	増加
しぶり	ない	イヌではよく見られる
体重	慢性化で減少	変化ないことが多い
嘔吐	よく見られる	あまり見られない

速に消失し、電解質異常をまねくことから、輸液などの対処療法も重要となってくる。

一般に下痢を呈する疾患は、急性下痢か慢性下痢か、小腸性下痢か大腸性下痢かによって、ある程度の予想が可能となってくる。急性と慢性の鑑別は飼主からの聞き取りで充分行えるが、小腸性と大腸性の鑑別は、便の回数や状態などから獣医師の判断に委ねられることになる (Table 3)。下痢の治療には、これらの情報を元に更なる検査を行った上で、発症要因を判断し適切な治療を行うことが重要である。一方で、下痢による体液の消失を防ぐために、輸液、電解質の補給、酸塩基平衡の是正に加え、止瀉薬を用いた対処療法を併行して行うことが望ましい。

下痢の治療薬は、その作用機序により分類される。ロペラミドに代表されるオピオイド受容体活性化薬は、消化管の分泌抑制と運動抑制作用により止瀉作用を示す。ロペラミドはモルヒネと異なり、消化管の受容体にしか作用しないため、麻薬指定を受けることはない。薬用炭などの吸着剤は、消化管内の毒物や細菌などを吸着し腸粘膜への刺激を抑制するが、長期投与によりビタミンなどの必要栄養素も吸着するため注意が必要である。タンニン酸アルブミンなどの収斂剤は、腸粘膜上に不溶性皮膜を形成することで粘膜上皮を保護する。ベルベリンなどの防腐剤は、オウレン等の生薬成分であり、腸内有害細菌に対する殺菌作用とともに、消化管吸収阻害作用を持つ。乳酸菌やビフィズス菌などの有用細菌は、生菌剤として投与されているが、近年の健康ブームにより動物固有の生菌剤の開発も進んでいる (下痢に対する治療薬の詳細は Table 4を参照して頂きたい)。

2) 便秘

下痢と同様に、便秘も様々な疾患により引き起こされる二次的な症状の一つであり、排便がほとんど無いか、あるいは全くない状態を示す。小動物の便秘も通常認められる疾患ではあるが、下痢ほど高頻度ではない。便秘の原因となる疾患には、水分摂取不足や異物混入などの食餌性、環境変化や肛門傷害による疼痛、腫瘍や骨折などによる腸管の物理的障害、神経障害な

Table 4 主な止瀉薬と投与量

作用基準による分類	薬物名	商品名	使用量	注意点
オピオイド受容体活性化薬	ロペラミド	イモジウム・ロベミン	犬：0.08-0.2mg/kgPO 猫：0.08-0.16mg/kgPO	小型犬やコリー種のイヌでは過敏症などの副作用の危険性有り
吸着剤	薬用炭	薬用炭	犬・猫：2-8g/Body PO	長期投与で必須栄養素の吸収低下の可能性有り
吸収剤	タンニン酸アルブミン	タンニン酸アロブミン・タンナルビン	犬・猫：0.3-1g/kg PO	他剤を吸着する可能性有り。併用は避けるのが望ましい。
防腐剤	ベルベリン	フェロベリン散・塩化ベルベリン錠	犬・猫：0.15-0.25g/Body PO	副作用はないが、作用が強い場合には便秘を招く

Table 5 各種瀉下剤によるNO合成酵素と血小板活性化因子の活性化作用

瀉下剤	構成型NO合成酵素	誘導型NO合成酵素	血小板活性化因子	文献
ヒマシ油	↑	↑	↑	26)
フェノールフタレイン誘導体	→	↑	↑	5, 11)
ピサコジル	→	↑	↑	5, 11)
センナ	↑	→	→	5, 16)
カスカラ	↑	↑	不明	16)
胆汁酸塩	→	↑	↑	5, 25)
硫酸マグネシウム	↑	→	↑	5, 14)
マンニトール	→	→	→	5, 14)

↑：活性化する、→：活性化しない (Izzo et al., 1998)

どが考えられるので、その特定と治療を、便秘への対処療法と併行して行う必要がある。

便秘の治療には、温湯や生理食塩水の注腸もしくは瀉下剤が用いられるが、これらの適応は機能性の便秘であり、器質的障害に起因する便秘には効果が少ない。瀉下剤は、その作用機序により分類される。硫酸マグネシウムなどの塩類下剤は、腸管内に留まり高浸透圧環境を作ることで、消化管からの水分吸収が抑制され軟便になることから、浸透圧性下剤とも呼ばれる。カルメロースやメチルセルロースなどの、膨張性下剤は水分を吸収することで膨張し、消化管の伸展受容器を刺激して蠕動運動が活性化され排便が促される。刺激性下剤には、ヒマシ油やフェノールフタレイン誘導体などがあり、腸粘膜を化学的に刺激することで、蠕動運動と水分の分泌を増加させ軟便の排出を促進する。グリセリン等は粘膜の粘滑作用と糞便の軟化作用を持つ粘滑性下剤に属し、安全性も高いことから頻繁に用いられる。

近年、これまでの瀉下剤の作用機構に加えて、新たな下痢誘発機構が明らかとなってきた¹²⁾。ある種の下剤、特にヒマシ油、フェノールフタレイン、ピサコジル等の刺激性瀉下剤は、壁内腸管神経、消化管平滑筋、上皮細胞において、一酸化窒素や血小板活性化因子の産生と放出を促す (Table 5)。その結果、粘膜上皮細胞からの粘液などの分泌増加により軟便をまねき、消化管平滑筋の弛緩により腸内容物の通過速度が増加し、下痢が誘発される (Fig. 5)。一酸化窒素や血小板活性

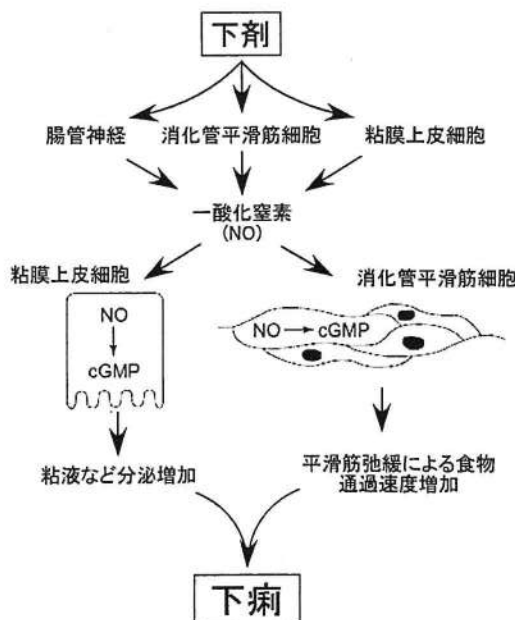


Fig. 5 下剤による下痢発症機構への一酸化窒素の関与

下剤は腸管神経、消化管平滑筋、粘膜上皮細胞へ作用し、一酸化窒素 (NO) を産出する。NOは上皮細胞へ作用して粘液分泌を活性化するとともに、消化管平滑筋の弛緩を起こすことで、内容物の通過速度を高め下痢を起こす。

Table 6 主な瀉下薬と投与量

作用機序による分類	薬物名	商品名	使用量	注意点
塩類下剤 (浸透圧性下痢)	硫酸マグネシウム	硫酸マグネシウム	犬：5-25g/Body PO 猫：2-5g/Body PO	腎障害の場合、マグネシウム蓄積が起こる。フルオロキノロン系抗生剤の吸収を阻害する。
膨張性下痢	カルメロース	バルコーゼ	犬・猫の情報なし 成人：1.5-6g/Body PO	メチルセルロースと同一作用機序。
刺激性下痢	ヒマシ油 (カストールオイル)	ヒマシ油	犬：8-30mL/Body PO 猫：4-10mL/Body PO	過剰投与により電解質損失がある。妊娠時には早産注意。
粘滑性下痢	グリセリン	グリセリン	犬・猫：1-2mL/kg PO	利尿作用もあり眼内圧低下に効果的だが、脱水時は禁忌。

化因子の関与は、様々な腸炎でも報告されており、腸炎発症時の下痢も同様の機構を介して起こることが示唆されている（便秘に対する治療薬の詳細は Table 6 を参照して頂きたい）。

3) 炎症性腸炎

炎症性腸疾患 (Inflammatory Bowel Disease ; IBD) は炎症性細胞の消化管粘膜組織への浸潤を特徴とする。IBDの原因は特発的であり詳細は解明されていないが、消化管組織への食物、腸内細菌、寄生虫などの抗原暴露による免疫異常が発症原因と考えられている。リンパ球や好酸球など、浸潤する細胞の種類により、リンパ球性腸炎や好酸球性腸炎へ分類され、それぞれの分類により適切な治療戦略が立てられる。例えば、好酸球性腸炎に対しては食餌療法が有効であり、薬剤としてはコルチコステロイドが用いられることが多い。IBDの発症機構は未解明であるため、診断時には他の消化器疾患からの除外診断が重要となっている。なかでも食物アレルギーや過敏症ならびに感染性の疾患と腫瘍に対しては、必ず除外診断を行う必要がある。

小動物におけるIBDの一般的な症状として、猫では嘔吐、体温低下、下痢があげられる。また、結腸炎を起こしている場合には下血が観察される。一方、犬のIBDにおいては下痢の症状が頻繁に観察されるが、嘔吐はそれほど認められず、猫と同様に結腸炎では下血を伴うことが多い。食欲不振や体重減少はIBDの症状に応じて頻度や程度が変化する。

これまで、IBDの病態や発症機序について、炎症性反応や消化管免疫応答の立場からの粘膜面における研究が多数行われてきた。そして、サイトカイン抗体を用いた治療薬の開発などが行われてきた。一方、IBDにおいては炎症の進行にともなって消化管運動機能の異常が起こることが知られており、この運動機能異常がIBDの重篤度に影響すると考えられている²⁹⁾。消化管の運動機能障害は、腸内フローラの乱れや栄養障害を引き起こし、全身性疾患へとつながるのみならず、

炎症性腸疾患をさらに悪化させる増悪因子として働くことが知られており、臨床分野においても非常に重要な意味を持つ。

多くのIBD、特にリンパ球性、プラズマ細胞性、好酸球性の疾患に対しては、副腎皮質ホルモン（コルチコステロイド）が頻繁に使用されている。しかし、コルチコステロイドは、バイオプシーなどによりIBDの確定診断を下した後に使用すべきであり、初期段階での使用は避けなければならない。消化管リンパ腫なども類似疾患であるが、このような疾患でコルチコステロイドを使用した場合、ステロイド耐性などの点から、その後の腫瘍に対する治療戦略に大きな問題を残すことになる。また、コルチコステロイドの使用には、その作用機序から、消化管疾患において考慮しなければならない大きな副作用がある。コルチコステロイドは、ホスホリパーゼA₂を阻害するリポコルチンタンパク質の合成を促し、結果的に抑制性プロスタグランジン（プロスタグランジンE₂やI₂）ならびにロイコトリエンの合成を阻害することで、抗炎症作用を発揮する。しかし、生理的にこれらのプロスタグランジン類は、消化管粘膜の血流量を維持することで粘膜保護作用に寄与していることから、コルチコステロイドでこの保護作用が減弱すると、重篤な消化管粘膜障害が発生する。コルチコステロイドの使用にあたっては、このような副作用も常に念頭に置いて使用すべきである。獣医療においても、IBDに関してはまだ確立した診断法や治療法がないことから、今後更なる研究が必要な分野である。

4. 炎症性腸炎と消化管運動障害

1) 消化管収縮機構の炎症性腸炎による変化

消化管などの平滑筋細胞の収縮は基本的には、ミオシン軽鎖 (Myosin Light Chain ; MLC) の可逆的なリン酸化により制御されている。受容体の刺激により細胞外から流入したCa²⁺または細胞内Ca²⁺貯蔵部位から

放出されたCa²⁺は、Ca²⁺-カルモジュリン複合体 (Ca/CaM) を形成しミオシン連鎖キナーゼ (Myosin Light Chain Kinase ; MLCK) 活性を増加し、最終的にMLCをリン酸化する^{11, 13)}。リン酸化MLCはアクチンと相互反応することにより、平滑筋の収縮が起こる。一方、リン酸化MLCは、ミオシン軽鎖ホスファターゼ (Myosin Light Chain Phosphatase ; MLCP) によって脱リン酸化され、収縮レベルが一定に保たれるとともに、受容体刺激が解除された時に弛緩が起こる (Fig. 6)。

消化管平滑筋において、アセチルコリンなどの受容体作動薬は、各種タンパク質を介する機構により、低濃度の細胞内Ca²⁺で強い収縮を起こす作用、つまりCa²⁺感受性増加作用を有しており¹⁴⁾、このCa²⁺感受性増加作用はMLCP活性の抑制によることが報告されている^{17, 20)}。MLCPは基質であるリン酸化MLCと結合し、その脱リン酸化を触媒しているため、MLCP活性の減弱はリン酸化MLCの増加を、つまり収縮の増強を招くことになる。このMLCP活性の抑制機構には、主に2つのタンパク質が関与している。一つは、低分子量G

タンパクの一種であるRhoAを介して、ROCK (Rho-associated kinase) が活性化され、MLCPが抑制される経路である。他の一つは、受容体作動薬がプロテインキナーゼC (Protein Kinase C ; PKC) を活性化し、内因性MLCP阻害タンパク質 (CPI-17) がリン酸化されることで、MLCP活性を抑制する経路である^{8, 20)}。CPI-17は平滑筋組織でよく発現しており、CPI-17を介したMLCPの活性抑制機構の重要性についても活発な議論がなされている。このように、平滑筋の収縮はCa/CaM系によるMLCKの活性化とMLCP活性のバランスによる複雑な制御を受けている。

消化管運動は、基本的に筋層間神経叢から放出される神経伝達物質により制御されていることから、その運動は神経終末から放出されたアセチルコリンにより最も影響を受ける。人や動物の炎症性腸炎における消化管収縮異常は、平滑筋収縮に関与する電位依存Ca²⁺チャンネルの抑制やK⁺チャンネルの活性化^{1, 18)}、活性酸素の産生¹⁹⁾、神経系の構造や機能変化など様々な機構が関与することが報告されている。しかし、消化

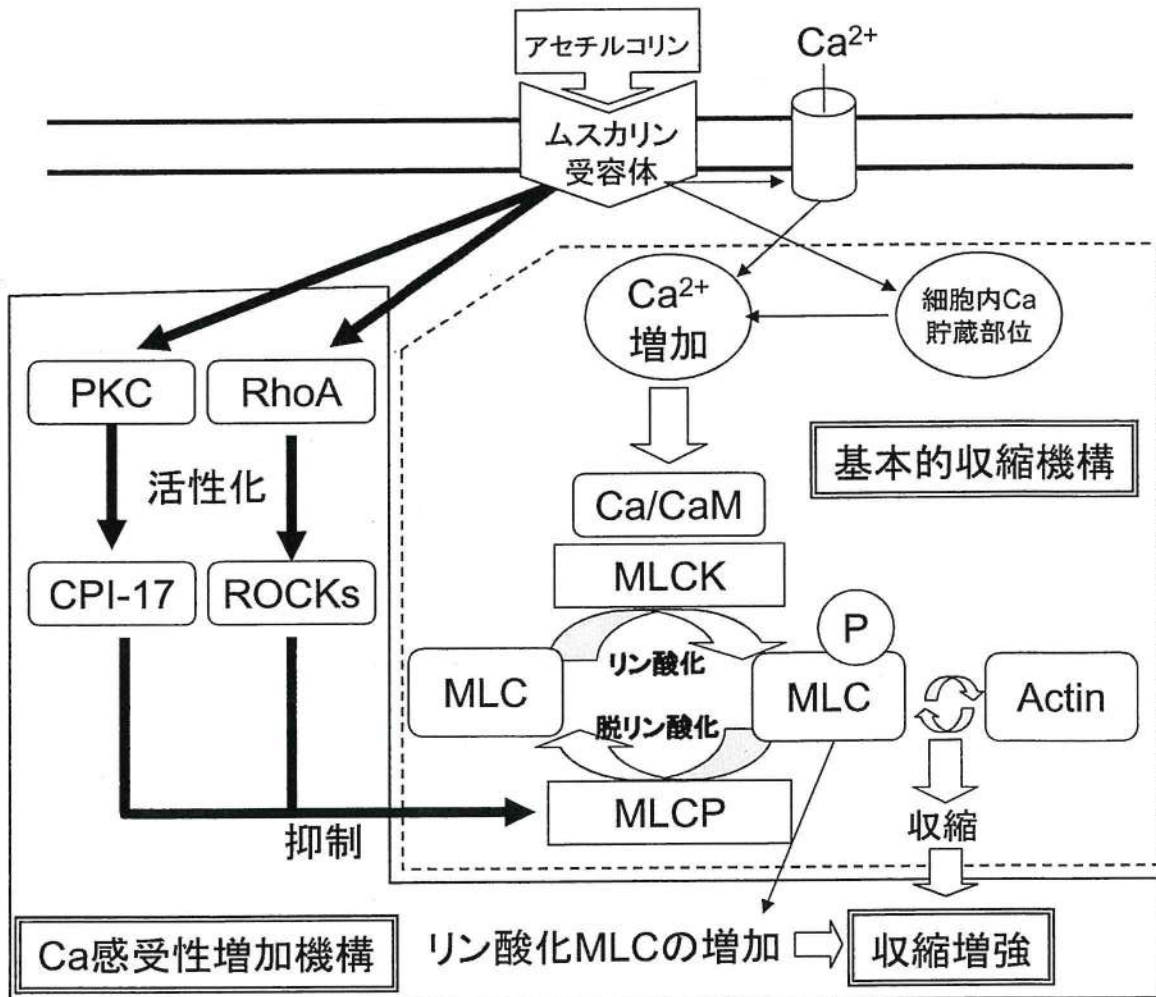


Fig. 6 平滑筋の収縮機構とCa感受性増加機構

管平滑筋収縮の主因となるアセチルコリンによるCa²⁺感受性増加機構の変化という観点から立った研究は限られた報告しかされていない。著者等は、デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) を経口投与することにより作製した実験的腸炎モデル動物で、消化管運動機能不全分子機構の少なくとも一部が、アセチルコリンによるCa²⁺感受性増加機構の破綻によることを示唆している。このCa²⁺感受性増加機構の阻害は、炎症にともなうインターロイキン-1βの増加により、CPI-17発現量が減少し、CPI-17によるMLCPへの抑制作用が解除された結果、MLCP活性が亢進し、リン酸化MLCが減少し、平滑筋収縮が抑制されると考えている。

2) 消化管弛緩機構の炎症性腸炎による変化

消化管運動は、消化管平滑筋の収縮と弛緩のバランスで正常な機能が果たされている。そのため、消化管平滑筋の弛緩機構が阻害されることによっても、消化管運動機能異常が起こると考えられている。

既に述べたとおり、PAR-2は消化管平滑筋に多数分布しており、消化管運動の制御において重要な役割を担うと考えられている。一方、炎症性腸疾患の病態においては、肥満細胞等の炎症性細胞の浸潤によりプロテアーゼ放出量が増加するとともに、粘膜などからの出血傾向の亢進により、血液凝固因子の放出量も増加する。PAR-2はプロテアーゼのみならず血液凝固因子のVIIaやXaにより活性化されることから¹⁾、IBD病態時にはPAR-2が慢性的に活性化されている可能性が考えられる。PAR-2はその活性化様式の特異性から、受容体がいったん活性化されると、その受容体は細胞内へ取り込まれ、次の受容体が細胞膜に発現しない限りは再活性化されない。DSSの投与により実験的に腸炎を発症させた動物においては、消化管筋層のPAR-2 mRNAの発現量が減少していることから、PAR-2タンパク質のdownregulationが起こっていると考えられる。実際、腸炎を起こした消化管のPAR-2作動薬に対する弛緩反応は減弱している²³⁾ (Fig. 7)。この結果は、消化管炎症動物では消化管弛緩機構の減弱も起こっており、それが下痢や炎症を増悪する一因となる可能性を示唆するものである。

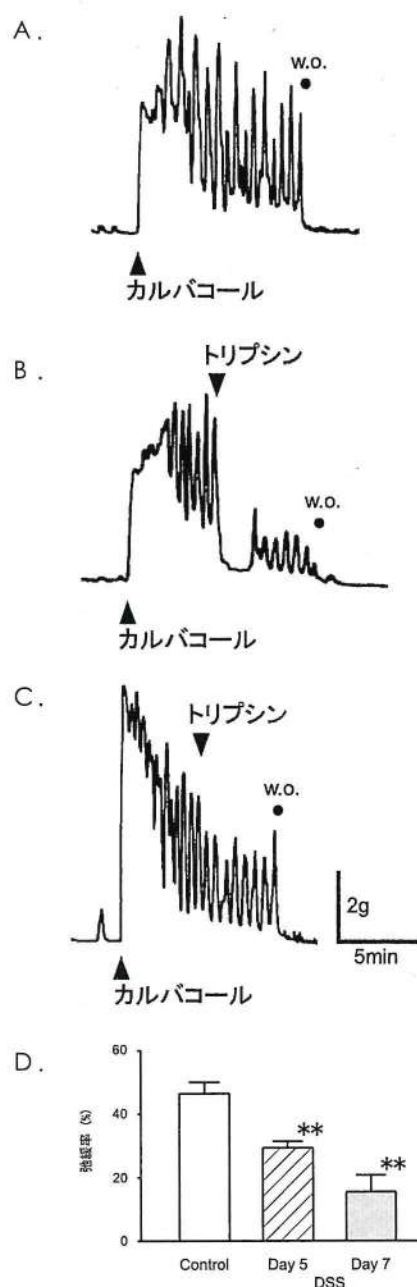


Fig. 7 カルバコール収縮に対するトリプシンの収縮抑制の比較

正常ラットにおけるカルバコール収縮の典型例 (A)、正常ラットにおけるトリプシンによるカルバコール収縮抑制作用 (B)、7日間DSS投与ラットにおけるトリプシンによるカルバコール収縮抑制作用 (C)。正常ラットとDSS投与ラット (5日間および7日間) の摘出結腸標本におけるカルバコール収縮に対するトリプシンの収縮抑制を比較した (D)。トリプシン適用前のカルバコール収縮を100%とし、弛緩作用を評価した (n=7-9, **: P<0.05)。w.o.: 洗浄。

おわりに

これまで、消化器疾患に対する治療薬の多くは、潰瘍治療薬のように胃や十二指腸などの粘膜保護や粘膜上皮細胞からの分泌制御作用、または制吐薬のように中枢での作用を目的としたものが多く見られた。一方、消化管運動の治療を目指した薬物は、古典的製剤として下痢や便秘の改善を目的としたものがあるが、その適用は対処療法的に使用されることがほとんどであった。近年、人医療分野では、胃もたれ、食欲不振、悪心、嘔吐、胸やけなどの上部消化器症状を主訴とする患者が増加しており、胃・十二指腸運動機能異常を伴うことから、機能性消化器疾患 (機能性ディスぺプシア) と呼ばれている。この疾患を持つ患者は、上部消化管の不快感を訴えるが内視鏡検査を

行ってもガンや潰瘍は発見されず、粘膜の炎症さえも見られないことが多い。そのため、セロトニン受容体作動薬(5-HT₄作動薬)に代表される消化管運動促進薬が開発され、大きな効果を上げている。

また、炎症性腸疾患は、人ではクローン病や潰瘍性大腸炎などの特定疾患として難病指定されている。発症原因が不明のため、TNF- α 抗体など炎症を抑制するための新規治療薬の開発が行われている。小動物臨床においても炎症性腸疾患は問題となっており、治療薬の開発が待たれている。これらの根治療法が困難な炎症性腸疾患においては、原因となる食物やストレスの除去に加えて、低下した消化管運動を改善し、消化管内の腸内細菌叢などの環境を正常な状態に戻すことは、炎症を寛解するためにも重要と考えられている。今後は、消化管運動改善の観点から新たな治療薬の開発が望まれる。

文 献

- 1) Akbarali, H. I., Pothoulakis, C., Castagliuolo, I.: Altered ion channel activity in murine colonic smooth muscle myocytes in an experimental colitis model. *Biochem Biophys Res Commun*, 275 (2) : 637~42. 2000.
- 2) Bayliss, W. M., Starling, E. H.: The movements and innervation of the small intestine. *J Physiol*, 24 : 99~143. 1889.
- 3) Bayliss, W. M., Starling, E. H.: The movements and innervation of the large intestine. *J Physiol*, 26 : 107~118. 1900.
- 4) Camerer, E., Huang, W., Coughlin, S. R.: Tissue factor-and factor X- dependent activation of protease-activated receptor 2 by factor VIIa. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97 (10) : 5255~60. 2000.
- 5) Cenac, N., Garcia-Villar, R., Ferrier, L., Larauche, M., Vergnolle, N., Bunnett, N. W., *et al.*: Proteinase-activated receptor-2-induced colonic inflammation in mice: possible involvement of afferent neurons, nitric oxide, and paracellular permeability. *J Immunol*, 170 (8) : 4296~300. 2003.
- 6) Chang, E. B., Sitrin, M. D., Black, D. D. *Gastrointestinal, Hepatobiliary and Nutritional Physiology. : Lippincott-Raven ; 1996.*
- 7) Chin, A. C., Vergnolle, N., MacNaughton, W. K., Wallace, J. L., Hollenberg, M. D., Buret, A. G.: Proteinase-activated receptor 1 activation induces epithelial apoptosis and increases intestinal permeability. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100 (19) : 11104~9. 2003.
- 8) Eto, M., Ohmori, T., Suzuki, M., Furuya, K., Morita, F.: A novel protein phosphatase-1 inhibitory protein potentiated by protein kinase C. Isolation from porcine aorta media and characterization. *J Biochem(Tokyo)*, 118 (6) : 1104~7. 1995.
- 9) Fiorucci, S., Mencarelli, A., Palazzetti, B., Distrutti, E., Vergnolle, N., Hollenberg, M.D., *et al.*: Proteinase-activated receptor 2 is an anti-inflammatory signal for colonic lamina propria lymphocytes in a mouse model of colitis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98 (24) : 13936~41. 2001.
- 10) Gonzalez, A., Sarna, S. K.: Different types of contractions in rat colon and their modulation by oxidative stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 280 (4) : G546~54. 2001.
- 11) Hartshorne, D. J., Ito, M., Erdodi, F.: Myosin light chain phosphatase: subunit composition, interactions and regulation. *J Muscle Res Cell Motil*, 19 (4) : 325~41. 1998.
- 12) Izzo, A. A., Gagarella, T. S., Mascolo, N., Capasso, F.: Recent findings on the mode of action of laxatives: the role of platelet activating factor and nitric oxide. *Trends Pharmacol Sci*, 19 (10) : 403~5. 1998.
- 13) Kamm, K. E., Stull, J.T.: The function of myosin and myosin light chain kinase phosphorylation in smooth muscle. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 25 : 593~620. 1985.
- 14) Karaki, H., Ozaki, H., Hori, M., Mitsui-Saito, M., Amano, K., Harada, K., *et al.*: Calcium movements, distribution, and functions in smooth muscle. *Pharmacol Rev*, 49 (2) : 157~230. 1997.
- 15) Kawabata, A., Kinoshita, M., Nishikawa, H., Kuroda, R., Nishida, M., Araki, H., *et al.*: The protease-activated receptor-2 agonist induces gastric mucus secretion and mucosal cytoprotection. *J Clin Invest*, 107(11) : 1443~50. 2001.
- 16) Kawabata, A., Kuroda, R., Nishida, M., Nagata, N., Sakaguchi, Y., Kawao, N., *et al.*: Protease-activated receptor-2 (PAR-2) in the pancreas and parotid gland: Immunolocalization and involvement of nitric oxide in the evoked amylase secretion. *Life Sci*, 71 (20) : 2435~46. 2002.

- 17) Kimura, K., Ito, M., Amano, M., Chihara, K., Fukata, Y., Nakafuku, M., *et al.*: Regulation of myosin phosphatase by Rho and Rho-associated kinase (Rho-kinase) . *Science*, 273(5272): 245~8. 1996.
- 18) Kinoshita, K., Sato, K., Hori, M., Ozaki, H., Karaki, H.: Decrease in activity of smooth muscle L-type Ca²⁺ channels and its reversal by NF-kappaB inhibitors in Crohn's colitis model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 285 (3) : G483~93. 2003.
- 19) Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., Kangawa, K.: Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402 (6762) : 656~60. 1999.
- 20) Li, L., Eto, M., Lee, M. R., Morita, F., Yazawa, M., Kitazawa, T.: Possible involvement of the novel CPI-17 protein in protein kinase C signal transduction of rabbit arterial smooth muscle. *J Physiol*, 508 (Pt 3) : 871~81. 1998.
- 21) Mule, F., Baffi, M. C., Cerra, M. C.: Dual effect mediated by protease-activated receptors on the mechanical activity of rat colon. *Br J Pharmacol*, 136 (3) : 367~74. 2002.
- 22) Sanders, K. M., Ordog, T., Ward, S. M.: Physiology and pathophysiology of the interstitial cells of Cajal: from bench to bedside. IV. Genetic and animal models of GI motility disorders caused by loss of interstitial cells of Cajal. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 282 (5) : G747~56. 2002.
- 23) Sato, K., Ninomiya, H., Ohkura, S., Ozaki, H., Nasu, T.: Impairment of PAR-2-mediated relaxation system in colonic smooth muscle after intestinal inflammation. *Br J Pharmacol*, 148 (2) : 200~7. 2006.
- 24) 多摩獣医臨床研究会編；犬・猫の疾病統計－2002年度の動向－, 2004.
- 25) Teng, B., Murthy, K. S., Kuemmerle, J. R., Grider, J. R., Makhlof, G. M.: Selective expression of vasoactive intestinal peptide (VIP) 2/pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) 3 receptors in rabbit and guinea pig gastric and tenia coli smooth muscle cells. *Regul Pept*, 77 (1-3) : 127~34. 1998.
- 26) Vergnolle, N., Macnaughton, W. K., Al-Ani, B., Saifeddine, M., Wallace, J. L., Hollenberg, M. D.: Proteinase-activated receptor 2 (PAR2) -activating peptides: identification of a receptor distinct from PAR2 that regulates intestinal transport. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95 (13) : 7766~71. 1998.
- 27) Vermillion, D. L., Huizinga, J. D., Riddell, R. H., Collins, S. M.: Altered small intestinal smooth muscle function in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 104 (6) : 1692~9. 1993.

原 著

山口県に飼養されるイヌとネコにおける口腔内パストレラ属菌の
保菌状況とその菌種の特徴ならびに薬剤感受性

富永 潔¹⁾・富田正章¹⁾・矢端順子²⁾・吉川正俊¹⁾

〔受付：2006年11月25日〕

ORIGINAL ARTICLE

THE RESERVATION RATE OF THE *PASTEURELLA* SPECIES IN DOMESTIC
DOGS AND CATS IN YAMAGUCHI PREFECTURE, THE CHARACTERISTIC
DIFFERENCE IN THE SPECIES BETWEEN THEM, AND THE
ANTIMICROBIAL AGENT SUSCEPTIBILITY OF THE ISOLATES.

Kiyoshi TOMINAGA¹⁾, Masaaki TOMITA¹⁾, Junko YABATA²⁾, and Masatoshi YOSHIKAWA¹⁾

1) Yamaguchi Prefectural Reserch Institute of Public Health 5-67 Aoi 2-chome,
Yamaguchi-city, Yamaguchi-ken, 753-0821 Japan

2) Yamaguchi Prefectural Shunan Environmental and Public Health Service Office
38 Moori-cho, Shunan-city, Yamaguchi-ken, 745-0004 Japan

〔Received for publication : November 25, 2006〕

In 2002 and 2003, we isolated *Pasteurella* species from 219 dogs and 81 cats, all of which were kept in Yamaguchi Prefecture. We investigated the identification of *Pasteurella* species, their reservation rate in oral cavities, and also the differentiation of the rate between dogs and cats. Dogs and cats are known as the primary source of human Pasteurellosis.

We discovered that the reservation rate of *Pasteurella* species was 64.4% in dogs and 79.0% in cats. These high rates are not recognized in other zoonosis.

We identified 233 isolates and classified them according to the source. The result showed that the most prevalent *Pasteurella* species of dog-isolates was *P. dagmatis* (Pd) 32.4%, followed by *P. canis* (Pc) 17.8%, *P. multocida* (Pm) 13.2%, *P. stomatis* (Ps) 9.9%, and *P. pneumotropica* (Ppn) 3.7%. On the other hand, Pm occupied 71.6% of cat-isolates and was the most prevalent species (in subspecies, *multocida* was 56.8%, *septica* was 12.3%, *gallicida* was 2.5%). It was followed by Ppn 7.5%, Pd 6.2%, and Ps 3.7%. We found the significant difference of reservation ratio between dogs and cats. In case of dogs the reservation rate of Pm, the most pathogenic species, was very low, while in cats it was so high as to occupy almost all of the *Pasteurella* species in the oral cavity.

In the antimicrobial agent susceptibility of 233 isolates to 12 agents, high resistance rate (from 58.8% to 100%) to the Oxacillin (MIPIC) was observed in all of five *Pasteurella* species. Also, the resistance rate to the Amikacin (AMK) was 10.3% in Pm, 11.8% in Pd, and the rate to the Nalidixic acid (NA) was 1.1% in Pm, 2.6%

1) 山口県環境保健研究センター 〒753-0821 山口市葵2丁目5-67

2) 山口県周南環境保健所 〒745-0004 周南市毛利町2丁目38

in, PC, and 5.9% in Ps.

To the Erythromycin (EM), the resistance was not recognized, but the ratio of the intermediate (I) was very high (from 34.2% to 96.6%) in all *Pasteurella* species. As a result, we may conclude that the clinical effects of the above-mentioned four antimicrobial agents may not be expected, but the effects of the other 8 agents may be high, because all *Pasteurella* species were sensitive to them.

1. はじめに

ヒトのパスツレラ症 (以下, 本症) は, 動物の口腔内に常在するグラム陰性桿菌であるパスツレラ属菌の感染による人獣共通感染症のひとつで, その主要な感染源はペット動物として室内外に飼育されるイヌおよびネコであると考えられており^{5, 7, 8, 16, 17}, その感染様式は, 動物の咬傷・外傷による創傷感染と非外傷性感染 (経口, 経気道感染) に大別されるが, わが国では後者のほうが多く, 特徴的であることが報告されている⁸.

原因菌種は, わが国においては, 本症の患者から分離された原因菌のほとんどが *Pasteurella multocida* (以下, Pm と略) である^{1, 2, 3, 4, 5, 13, 14, 20, 27, 28} のに対し, 諸外国では Pm のみならず, Pm 以外の菌種による感染症例も多数報告されており^{9, 10, 15, 18, 19, 21, 23, 24, 25}, 本症の原因菌種は多岐にわたっている. したがって, わが国における本症の感染実態の究明には, 感染源であるイヌ, ネコにおける菌種レベルでの保菌調査が不可欠と考えられるが, わが国ではパスツレラ属菌の保菌状況についての調査報告はあるものの, その菌種レベルでの保菌状況をはじめ, 保菌している菌種や保菌率についてイヌとネコで比較検討し, その特徴を明らかにした報告はみあたらない.

我々は, 2002年 (平成14年) ~2003年 (平成15年) の2年間にわたり, 県内の飼いイヌと飼いネコの口腔内におけるパスツレラ属菌の保有状況を調べ, その菌種別保菌率ならびにイヌとネコに保菌されている菌種の構成比率について比較検討しその特徴を明らかにするとともに, 感染源としての重要性について考察した.

材料と方法

1 材料

2002年~2003年の2年間に, 県内5か所の指定動物病院を受診した飼いイヌ219頭 (2002年: 111頭, 2003年: 108頭), 飼いネコ81頭 (2002年: 39頭, 2003年: 42頭) から採取された口腔スワブ300検体を用いた.

2 方法

- (1) 細菌分離方法: シードスワブ3号 '栄研' ならびにシードスワブγ3号 '栄研' (栄研化学株式会社) に採取された口腔スワブを自製5%羊血液加コロンビア寒天培地 (基礎培地: Oxoid Ltd., Basingstoke, Hants., England製) の上部1/3程度に塗抹後, エーゼを用いて画線塗抹し, 37°C 18時間好気培養を行った.
- (2) 菌種同定: パスツレラが疑われるコロニーを1検体あたり5株程度釣菌し, 5%羊血液加コロンビア寒天培地で純培養後, 形態的に同一とみなされる株については代表株1株を, また異なると判断したコロニーについてはそのすべてをIDテストHN-20ラピッド (日本製薬株式会社) により同定した. なお, 同定できない株については, API50CH (日本ビオメリュー株式会社) により50種類の炭水化物分解能を調べ, *Pasteurella* and *Pasteurellosis*²⁹, および獣医微生物学²⁰を参照して同定した. なお, Pmについてはマンニト,

アラビノース, ソルビット, ズルシットの分解パターンにより亜種を決定した²⁰.

各菌種の保菌率は, 菌種ごとに分離陽性頭数を合計し, これを検査に供した全頭数で除すことにより求めた. 1頭から複数菌種が分離された個体については, 分離された菌種の数に関係なくその個体は1頭として計算した. したがって, パスツレラ属菌の保菌率と, 各菌種ごとの保菌率の合計とは一致しない.

- (3) 薬剤感受性試験: 分離されたPm87株, *P. canis* (以下Pcと略) 39株, *P. stomatis* (以下Psと略) 17株, *P. dagmatis* (以下Pdと略) 76株, *P. pneumotropica* (以下Ppnと略) 14株, 計233株を用い, KB法により12種類の薬剤に対する感受性を調べた. 供試薬剤の内訳は, アンピシリン (ABPC), ピペラシリン (PIPC), オキサシリン (MPIPC), セフォチアム (CTM), セファゾリン (CEZ), セファクロル (CCL), ゲンタマイシン (GM), アミカシン (AMK), エリスロマイシン (EM), ミノサイクリン (MINO), ナリジクス酸 (NA), オフロキサシン (OFLX) である.

成績

- 1 イヌとネコにおけるパスツレラ属菌の保菌状況
2002年においては, イヌ111頭中76頭, ネコ39頭中33頭からパスツレラ属菌が分離され, その保菌率はイヌが68.5%, ネコが84.6%であった. 一方,

2003年においてはイヌ108頭中65頭、ネコ42頭中31頭から分離され、保菌率はイヌが60.2%、ネコが73.8%で、2003年は2002年に比べ約1割低下したものの、いずれの年もネコがイヌを15%程度上回り、

イヌよりもネコのほうが保菌率が高かった。なお2年間の平均保菌率は、イヌが64.4% (219頭中141頭)、ネコが79.0% (81頭中64頭) であり、いずれもきわめて高い保菌率であった (Table 1)。

Table 1 イヌとネコにおけるパスツレラ属菌の保菌率

A. D.	イヌ			ネコ		
	2002	2003	計	2002	2003	計
供試頭数	111	108	219	39	42	81
分離陽性頭数	76	65	141	33	31	64
保菌率(%)	68.5	60.2	64.4	84.6	73.8	79

2 イヌとネコにおけるパスツレラ属菌の菌種別保菌状況

イヌにおける菌種別保菌率をTable 2に、ネコにおけるそれをTable 3に示す。イヌにおいて保菌率が最も高かった菌種はPdで、2002年は28.8% (111頭中32頭)、2003年は36.1% (108頭中39頭)、平均保菌率は32.4% (219頭中71頭) で、次に高かったのはPcの17.8%であった。なお、Pm3亜種の合計保菌率は13.3%とPcに及ばなかった。このように、イヌに保菌されている菌種は、きわだって高い保菌率を示す菌種はなく、主たる構成菌種はPdおよびPcであった。これに対して、ネコではPm ssp.

*multocida*が2002年は69.2% (39頭中27頭)、2003年は45.2% (42頭中19頭) で、平均保菌率は56.8% (81頭中46頭) ときわだって高い保菌率であり、次いでPm ssp. *septica*も平均保菌率12.3%と高く、Pm ssp. *gallicida*の2.5%を加えたPm3亜種の保菌率は71.6%に達した。その他の菌種は、P.pnが7.4%、Pdが6.2%、Psが3.7%といずれも非常に低率であった。このように、ネコでは口腔内パスツレラ属菌の大部分が、3つの亜種からなるPmによって構成されており、菌種の構成比率がイヌとは全く異なっていた (Table 2,3)。

Table 2 イヌにおける菌種別保菌率

A. D.	2002	2003	平均保菌率
<i>P. multocida</i> ssp. <i>multocida</i>	12.6 (14/111)	8.3 (9/108)	10.5 (23/219)
<i>P. multocida</i> ssp. <i>septica</i>	1.0 (1/111)	0 (0/108)	0.5 (1/219)
<i>P. multocida</i> ssp. <i>gallicida</i>	1.8 (2/111)	2.8 (3/108)	2.3 (5/219)
<i>P. dagmatis</i>	28.8 (32/111)	36.1 (39/108)	32.4 (71/219)
<i>P. canis</i>	14.4 (16/111)	21.3 (23/108)	17.8 (39/219)
<i>P. stomatis</i>	7.2 (8/111)	5.6 (6/108)	6.4 (14/219)
<i>P. pneumotropica</i>	4.5 (5/111)	2.8 (3/108)	3.7 (8/219)

% : 分離陽性頭数 / 供試頭数

Table 3 ネコにおける菌種別保菌率

A. D.	2002	2003	平均保菌率
<i>P. multocida</i> ssp. <i>multocida</i>	69.2 (27/39)	45.2 (19/42)	56.8 (46/81)
<i>P. multocida</i> ssp. <i>septica</i>	10.3 (4/39)	14.3 (6/42)	12.3 (10/81)
<i>P. multocida</i> ssp. <i>gallicida</i>	0 (0/39)	4.8 (2/42)	2.5 (2/81)
<i>P. dagmatis</i>	0 (0/39)	11.9 (5/42)	6.2 (5/81)
<i>P. canis</i>	0 (0/39)	0 (0/42)	0 (0/81)
<i>P. stomatis</i>	0 (0/39)	7.1 (3/42)	3.7 (3/81)
<i>P. pneumotropica</i>	5.1 (2/39)	9.5 (4/42)	7.4 (6/81)

% : 分離陽性頭数 / 供試頭数

3 薬剤感受性試験成績

分離菌株5菌種233株の12種類の薬剤に対する感受性試験成績をTable 4およびTable 5に示す。Table中のSは感性、Rは耐性、Iは中間（感受性不明）を示し、各薬剤におけるS、I、Rの欄に示す数字は、該当する菌株数の割合（%）を示す。薬剤別にみると、オキサシリン（MPIPC）は5菌種すべてにおいて58.8～100%と非常に高い耐性率が認め

られた。またアミカシン（AMK）には、Pm、Pdにそれぞれ10.3%、11.8%の耐性株が認められ、ナリジクス酸（NA）にはPm、Pc、Psにそれぞれ1.1%、2.6%、5.9%の耐性株が認められた。さらに、エリスロマイシンには5菌種すべてにおいて、耐性は認められないが中間の割合が34.2～96.6%と非常に高かった。その他の8種類の薬剤に対しては、5菌種すべてが100%感性であった。

Table 4 薬剤感受性試験成績-1

菌種名 感受性	Pm			Pc			Ps		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
ABPC	100*	0	0	100	0	0	100	0	0
PIPC	100	0	0	100	0	0	100	0	0
MPIPC	0	2.3	97.7	0	0	100	29.4	11.8	58.8
CTM	100	0	0	100	0	0	100	0	0
CEZ	100	0	0	100	0	0	100	0	0
CCL	100	0	0	100	0	0	100	0	0
G M	100	0	0	100	0	0	100	0	0
AMK	44.8	44.8	10.3	97.4	2.6	0	100	0	0
E M	3.4	96.6	0	7.7	92.3	0	58.8	41.2	0
MINO	100	0	0	100	0	0	100	0	0
N A	98.9	0	1.1	84.6	7.7	2.6	94.1	0	5.9
OFLX	100	0	0	100	0	0	100	0	0

* : %

Table 5 薬剤感受性試験成績-2

菌種名 感受性	Pd			Pan		
	S	I	R	S	I	R
ABPC	100*	0	0	100	0	0
PIPC	100	0	0	100	0	0
MPIPC	7.9	9.2	82.9	0	21.4	78.6
CTM	100	0	0	100	0	0
CEZ	100	0	0	100	0	0
CCL	100	0	0	100	0	0
G M	100	0	0	100	0	0
AMK	36.8	51.3	11.8	78.6	21.4	0
E M	65.8	34.2	0	42.9	57.1	0
MINO	100	0	0	100	0	0
N A	100	0	0	100	0	0
OFLX	100	0	0	100	0	0

* : %

考 察

本県の飼いイヌおよび飼いネコ300頭の口腔内パストレラ属菌の保菌率を調査した結果、イヌで64.4%、ネコで79.0%と極めて高率であった。

さらに、菌種別に集計し解析した結果、イヌとネコではその保菌する菌種構成に大きな差異が認められた。すなわち、イヌにおける最優勢菌種は保菌率32.4%を占めたPd、次いで17.8%のPcであり、わが国において最も重要と言われているPm^{1, 2, 3, 4, 5, 13, 14, 20, 27, 28)}の保菌率は3菌種を合計しても13.2%と低率であること、これに対して、ネコにおいては、Pm ssp. *multocida*が保菌率56.8%で最優勢菌種であり、Pmの他の2菌種を加えると71.6%にも達し、ネコの口腔内パストレラ属菌のほとんどがPmであることが明らかとなった。

わが国におけるヒトのパストレラ症の報告は少ないが、その原因菌種のほとんどがPm^{1, 2, 3, 4, 5, 13, 14, 20, 27, 28)}である。このことから推察して、Pmの保菌率の高さを考慮すれば、イヌよりもむしろネコのほうがヒトのパストレラ症の感染源として重要であることが示唆された。

Ganiere JP¹¹⁾は、ネコおよびイヌ62頭の口腔スワブを調査し21頭のイヌから28株、26頭のネコから37株のパスツレラ属菌を分離し、Pmがネコ由来株の65%であったのに対し、イヌ由来株では14%にすぎなかったこと、またネコでは77%が1種～数種の病原性株と考えられるパスツレラ属菌 (Pm, Pc, Pd) を保菌していたのに対し、イヌでは28%にすぎなかったことから、咬傷によるヒトのパスツレラ症の原因がイヌに比べネコに多い理由は、イヌとネコの保菌菌種の違いによるものかもしれないと報告しており、今回の我々のデータはこの報告を裏付けているものと思われた。

Garcia VF.¹²⁾も、Pmがペット動物の咬傷によるヒトのパスツレラ症において最も頻繁に分離される主要な病原体であることから、ネコの咬傷はイヌのそれに比較して2倍高いリスクがあると報告している。

これらのことから、今回の調査で明らかとなった本県のネコにおけるPmの高い保菌率は、本症の予防対策を指導する上で重要な情報になりうると考える。

一方、諸外国においてはPcによる骨髓炎、Pdによる敗血症、心内膜炎、Ppnによる髄膜炎、敗血症、骨髓炎等、Pm以外の菌種による症例報告^{9, 10, 15, 18, 19, 21, 23, 24, 25)}があり、今回の調査で分離されたパスツレラ属菌のほとんどすべてがヒトに重大な感染症を起こしうることが推察された。したがって、イヌやネコに接する際には口腔内パスツレラ属菌の感染防止に十分な注意を払わなければならないことを、一般のペット愛好家に広く啓蒙する必要性が示唆された。

また、薬剤感受性試験の結果、オキサシリン、アミカシン、ナリジクス酸、エリスロマイシンはその有効性が低いと推察されたが、その他の薬剤、特にセフェム系やニューキノロン系に対しては5菌種すべて高い感性を示し、治療に際してはこれらの薬剤を用いることが良好な予後につながるものと考えられた。

文 献

- 1) 荒島 功, 土屋達行, 熊坂一成ほか: 感染症誌, 60: 311~314. 1986.
- 2) 荒島康友, 久保信彦, 岩崎 洋ほか: 感染症誌, 64: 1200~1204. 1990.
- 3) 荒島康友, 熊坂一成, 奥山清子ほか: 感染症誌, 66: 221~224. 1992.
- 4) 荒島康友, 熊坂一成, 奥山清子ほか: 臨床病理, 40: 547~551. 1992.
- 5) 荒島康友, 熊坂一成, 土屋俊夫ほか: 感染症誌, 73: 623~625. 1999.
- 6) 荒島康友, 池田忠生, 加藤公敏ほか: 1992~2001の10年間の本邦における*Pasteurella* spp.の分離状況. 第3回人と動物の共通感染症研究会学術集会シンポジウム: 9. 2006.
- 7) 荒島康友: 人獣共通感染症研究会ホームページ, 感染症トピックス (パスツレラ症の日本の現状認識に違いがあった): 4. 2002.
- 8) 荒島康友: 臨床と微生物, 30: 385~389. 2003.
- 9) Fajfar-Whet stone Cj, Coleman L, Biggs DR, et al.: *J Clin Microbiol*, 33: 202~204. 1995.
- 10) Frebourg, N.B., Berthelot, G., Hocq, R., et al.: *J Clin Microbiol*, 40: 687~689. 2002.
- 11) Ganiere J.P., Escande F., Andre G., et al.: *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.*, 16(1): 77~85. 1993.
- 12) Garcia V.F.: *Pediatr Rev.*, 18(4): 127~130. 1997.
- 13) 権田秀雄, 野田康信, 大石尚史ほか: 感染症誌, 75: 780~784. 2001.
- 14) 日浦研哉, 山田穂積, 山口常子ほか: 感染症誌, 64: 866~870. 1989.
- 15) Kim Allison and Hill E. Clarridge: *J Clin Microbiol*, 43: 4272~4274. 2005.
- 16) 厚生労働省結核感染症課: 動物由来感染症ハンドブック2005: 1~19. 2005.
- 17) 厚生労働省「動物由来感染症を知っていますか?」(<http://www.forth.go.jp/mhlw/animal/>)
- 18) Medley S.: *Med J Aust*, 2(7): 224~225. 1977.
- 19) Minton E.J.: *Poggraduate Medical J*, 66: 125~126. 1990.
- 20) 西岡慶善, 渡邊 創, 橘 洋正ほか: 感染症誌, 77: 382. 2003.
- 21) Pouedras P., Donnio P.Y., Le Tulzo Y., et al.: *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 12: 65. 1993.
- 22) Reiner Mutters, Walter Mannheim and Magne Bisgaard: *Pasteurella and Pasteurellosis* (eds, C. Adlam, J. M. Rutter): 3~36. academic press. London. 1989.
- 23) Rogers R.T., Anderson J.C., Palmer C.A., et al.: *J Clin Pathol*, 26: 396~398. 1973.
- 24) Sammarco G.J., Leist P.A.: *Foot Ankle*, 6(5): 265~271. 1986.
- 25) Sorbello A.F., O'Donnell J., Kaiser-Smith J., et al.: *Clin Infect Dis*, 18(3): 336~338. 1994.
- 26) 杉本千尋: 新編獣医微生物学, 築川 良, 笹原二郎, 坂崎利一ほか編: 229~239. 養賢堂, 東京. 1989.

- 27) 鶴木哲秀, 中村 功, 吉岡 朗ほか: 感染症誌, 58: 327~332, 1984.
- 28) 渡辺一功, 南出和喜夫: 感染症誌, 55: 833~839, 1981.

短 報

山口県における犬の紅斑熱群リケッチア抗体保有状況調査

船津 格¹⁾, 見山孝子¹⁾, 平岡博子¹⁾, 金子直樹¹⁾, 板本和仁¹⁾,
水野拓也¹⁾, 奥田 優¹⁾, 山本芳実¹⁾, 猪熊 壽²⁾

[受付 : 2006年12月20日]

SHORT COMMUNICATION

SEROLOGICAL SURVEY OF SPOTTED FEVER GROUP RICKETTSIA INFECTION
IN DOGS IN YAMAGUCHI PREFECTURE

Itaru FUNATSU¹⁾, Takako MIYAMA¹⁾, Hiroko HIRAOKA¹⁾, Naoki KANEKO¹⁾ Kazuhito ITAMOTO¹⁾

Takuya MIZUNO¹⁾ Masaru OKUDA¹⁾ Yoshimi YAMAMOTO¹⁾ and Hisashi INOKUMA²⁾

Faculty of Agriculture, Yamaguchi University, Yamaguchi 753-8515¹⁾,
and Department of Clinical Veterinary Service, Obihiro University of Agriculture
and Veterinary Medicine, Obihiro, 080-8555 Japan²⁾

[Received for publication : December 20, 2006]

On 57 dogs, which were brought for an examination to the Animal Medical Center, Yamaguchi University, and all of which were kept in Yamaguchi Prefecture, we measured antibodies titers against *Rickettsia japonica*, *Rickettsia* sp. strain IO-1, and *Rickettsia* sp. strain AT-1. of the 57 dogs, 12 (21.1%) showed positive titers at 40 times or more against at least one antigen. Five (5) (8.8%) were positive for *R. japonica*, 10 (17.5%) for *Rickettsia* sp. strain IO-1 and 11 (19.3%) for *Rickettsia* sp. strain AT-1. Among them 2 dogs were single positive : one for *Rickettsia* sp. strain IO-1 and the other for *Rickettsia* sp. strain AT-1. Two other dogs showed the highest titers against *Rickettsia* sp. strain IO-1, and three others against *Rickettsia* sp. strain AT-1. The results suggested that these dogs were infected with *R. helvetica* or *Rickettsia* sp. strain IO-1 or AT-1.

山口大学動物医療センター内科を受診した犬のうち、山口県を住所地とする犬57頭を対象とし、日本紅斑熱病原体*Rickettsia japonica*および新規リケッチアである*Rickettsia* sp. strain IO-1および*Rickettsia* sp. strain AT-1の抗体価を測定した。57頭のうち12頭(21.1%)が3種リケッチアのうち少なくともひとつに対して40倍以上の陽性抗体価を示した。*R. japonica*, および*Rickettsia* sp. strain IO-1 および AT-1に対する陽性はそれぞれ5頭(8.8%), 10頭(17.5%), 11頭(19.3%)であった。*Rickettsia* sp. strain IO-1またはAT-1に対してのみ陽性を示した検体が各1頭認められた。また*Rickettsia* sp. strain IO-1またはAT-1に対する抗体価が最も高値を示すものがそれぞれ2頭と3頭認められた。これらの犬は*Rickettsia* sp. strain IO-1またはAT-1に感染していることが示唆された。

リケッチアはグラム陰性偏性細胞内寄生細菌であり、世界中に多様な種が生息している。なかでも紅斑熱群リケッチアはマダニ媒介性で、米国のロッキー山紅斑熱、中近東、アフリカ、欧州全域で散発するボタン熱、

そしてわが国では*R. japonica*による日本紅斑熱が病原性の強いリケッチアとして知られている¹⁾。

日本紅斑熱は1984年に徳島県で初発以降、西日本を中心に近年では関東に到るまで主に温暖な太平洋沿い

1) 山口大学農学部獣医学科 〒753-8515 山口市吉田1677-1

2) 帯広畜産大学畜産学部獣医学科 〒080-8555 帯広市稲田町西2線11

において発生している（感染症発生動向調査（国立感染症研究所））。本症は人に全身性の紅斑と急な発熱、頭痛、倦怠感、リンパ節腫脹などを引き起こし、適切な治療をほどこさない場合、死亡することもある⁶⁾。ベクターはキチマダニ、フタトゲチマダニ、ヤマトマダニなど国内に広く分布するマダニと考えられているが、動物における感染・発症の報告は現在まで無く、その病原性は不明である⁴⁾。山口県周辺では島根、広島、福岡、愛媛において人患者の発生があるが、山口県ではこれまで発生がない。また*R. japonica*以外のリケッチアとして、近年わが国では*R. helvetica*, *Rickettsia* sp. strain IO-1またはAT-1が分離されている^{3, 5)}。ヒトの*R. helvetica*感染症では発熱、関節痛、筋肉痛、白血球増多、血小板減少の症状が報告されており、慢性心外膜心筋炎、サルコイドーシス患者からも本菌が分離されている⁷⁾。また1994年には福井県で本邦初の*R. helvetica*感染症患者が発生していた⁸⁾。いっぽう*Rickettsia* sp. strain IO-1またはAT-1の病原性等は全く不明である。これら2種の新規リケッチアはともに北海道から九州に幅広い分布域を有している^{3, 5)}。

山口県におけるこれらのリケッチアの分布は全くわかっていないが、これら病原体を媒介するマダニは、山口県を含む全国の犬に広く寄生していることが確認されている⁹⁾。一般に犬は人よりもマダニ寄生を受ける頻度が高く、マダニ媒介性疾患の調査に関しては犬を用いた調査の方が有利である³⁾。そこで本研究では山口県における日本紅斑熱病原体*R. japonica*および新規リケッチア病原体である*Rickettsia* sp. strain IO-1またはAT-1の浸潤状況を明らかにするために、山口大学動物医療センターに来院した犬の血清（血漿）を材料として、山口県における各種紅斑熱群リケッチア抗体保有状況を調査した。

材料と方法

検体血清：2005年1月から5月の間に山口大学動物医療センター内科を受診した犬のうち、山口県を住所地とする犬で、血清または血漿の採取された57頭を対象とした。なお対象動物は無作為に抽出し、カルテから住所地、年齢、性別、病歴記録を収集した。

間接蛍光抗体法（Indirect Fluorescence Antibody Assay: IFA）：犬血清中に存在する*R. japonica*, *Rickettsia* sp. strain IO-1および*Rickettsia* sp. strain AT-1に対する抗体を検出するために、IFAを実施した¹⁾。抗原には、帯広畜産大学P3施設において各リケッチアを培養し、ホルマリンで不活化したものを抗原とした。アセトンで脱脂し乾燥させた18ウエルスライド（Cell-Line/Erie Scientific Co, U.S.A.）の各ウエルに、各抗原液を適量載せ、乾燥させた後アセトン固定した。次に3%PBS-milkで20倍希釈した被検血清をスライ

ド各ウエルに30 μ lずつ載せて反応させた。なお陽性対照には抗ロッキー山紅斑熱-犬血清（VMRD, Inc., U.S.A.），また陰性対照として3%PBS-milkを用いた。スライドを湿潤箱に入れ37 $^{\circ}$ C、25分間インキュベートした後、0.05%Tweenを含むPBSで2回、さらに蒸留水で1回洗浄した。スライドを乾燥させた後、二次抗体としてFITCでラベルした抗犬IgG抗体（Rockland, U.S.A.）を3%PBS-milkで200倍希釈したものを、30 μ lずつ各ウエルに載せ、湿潤箱内で同様に反応させた。洗浄乾燥後、スライドを50%グリセリン-PBSで封入し、蛍光顕微鏡（Nikon, Japan）を用いて観察した。

本研究では、まず20倍希釈した被検血清を用いて、抗体の有無をスクリーニングした。スクリーニングで20倍以上の希釈で抗原と反応するものについては、次に20倍から倍々希釈して再びIFAを行い、抗体価を測定した。なお抗体価が40倍以上のものを陽性とした。

統計処理：陽性検体と陰性検体の間で年齢、性別、品種、病歴等の違いが認められるか否かの検定には、 χ^2 検定を用い、 $P < 0.05$ の場合に有意差ありと判定した。

結果および考察

検索した57頭のうち、12頭（21.1%）が3種類リケッチアのうち、少なくともひとつのリケッチアに対して40倍以上の陽性抗体価を示した。いずれかに陽性を示した検体のプロファイルを表1に示す。いずれの陽性検体も紅斑熱群リケッチア感染症と直接関係する症状である発熱または紅斑は記録されなかった。陽性検体中2種類以上のリケッチアに陽性を示した検体が9検体存在した。なお、年齢、性、犬種、病歴、行動範囲とリケッチア感染関係について統計学的解析を行ったところ、いずれも有意差はみられなかった（Table 2）。

今回の検索においては、犬57頭中5頭（8.8%）が抗体価80倍から640倍までの範囲で*R. japonica*陽性を示した。しかし*R. japonica*陽性犬5頭はすべて同時に*Rickettsia* sp. strain IO-1またはAT-1のどちらかといっぽう、あるいは両方に対する抗体陽性を示した。リケッチアの表面抗原LPSは群特異的であり、また主要外膜蛋白rOmpBは属共通の抗原性を保有するため、リケッチア種間で血清学的な交差反応がみられることが知られている¹⁰⁾。このため*R. japonica*抗体陽性の一部はIFAにおける交差反応によるものであると思われる。今回の検索では*R. japonica*に対する抗体価が他の2種の抗体価よりも高値を示すものは認められなかった。たとえば*R. japonica*に対する抗体価が640倍という高値を示した1頭についても、同時に*Rickettsia* sp. strain AT-1抗体価が640倍であり、IFAだけではどちらの種に感染しているか判定することはできない。このため

Table 1 *R. japonica*, *Rickettsia* sp. strain IO-1 まやば AT-1 いずれかに陽性を示した検体のプロフィールおよび抗体価

品 種	性 別	年 齢	飼育環境	病 歴	RJ	IO-1	AT-1
シェットランド・シープドッグ	♂	10	OUT	大静脈症候群	80	80	80
ゴールデン・レトリバー	♀	11	IN/OUT	毛包上皮腫	80	80	640
イングリッシュ・セッター	♀	11	OUT	糖尿病	640	320	640
雑種	♂	11	OUT	条虫感染 マラセチア感染	160	320	640
シェットランド・シープドッグ	♂	11	IN/OUT	セミノーマ ライディッヒ細胞腫	160	320	160
ミニチュア・ダックスフンド	♀	12	IN	関節炎 ヘルニア	—	80	40
柴	♀	8	不明	外耳炎	—	40	40
アメリカン・コッカースパニエル	♀	10	IN	レプトスピラ感染症	—	40	40
雑種	♂	11	不明	犬糸状虫症 マラセチア感染	—	40	—
雑種	♂	11	OUT	犬糸状虫症	—	160	320
ラブラドル・レトリバー	♀	8	不明	子宮蓄膿症	—	—	80
ジャーマン・シェパードドッグ	♂	8	OUT	慢性腸炎	—	—	40

RJ: *Rickettsia japonica*

Table 2 性別、年齢、飼育環境とリケッチア感染の関連

項目	リケッチア抗体陽性頭数/計 (%)
性別	
雄	6 / 30 (20.0)
雌	6 / 27 (22.2)
	P=0.8372
年齢	
1歳未満	0 / 7 (0.0)
1歳以上5歳未満	0 / 3 (0.0)
5歳以上10歳未満	3 / 18 (16.7)
10歳以上	9 / 27 (33.3)
不明	0 / 2 (0.0)
	P=0.2100
飼育環境	
室内	2 / 21 (9.5)
室外	2 / 6 (33.3)
室内/室外両方	5 / 15 (33.3)
不明	3 / 15 (20.0)
	P=0.3087

今回認められた *R. japonica* に対する陽性抗体が *R. japonica* そのものの感染の結果であることは結論できなかった。日本紅斑熱患者の発生は、徳島県で初発例を認めて以降、2005年末までの間に西日本を中心に23府県で報告されている。山口県周辺でも広島、福岡、島根、愛媛各県で発生報告があるが、現在のところ山口県での人患者の発生は報告されていない。

Rickettsia sp. strain IO-1 *helvetica* については、犬57頭中10頭 (17.5%) が抗体価40倍から320倍の範囲で

陽性を示した。このうち *Rickettsia* sp. strain IO-1 に対してのみ陽性を示した検体が1頭認められた。また複数のリケッチアに対して抗体陽性を示した犬のうち2頭は *Rickettsia* sp. strain IO-1 に対する抗体価が最も高値を示したことから、他のリケッチアではなく *Rickettsia* sp. strain IO-1 に感染していることが示唆された。*Rickettsia* sp. strain IO-1 は日本で最近その存在が確認された新規病原体である²⁾。マダニを用いた疫学調査ではこれまでに北海道、秋田、福島、石川、大阪、鳥取、広島、徳島、大分、鹿児島、熊本、長崎、沖縄の13都道府県から検出されているが^{3, 5)}、ベクターと考えられるマダニ属マダニは山口県を含む全国に広く分布している。

さらに *Rickettsia* sp. strain AT-1 については犬57頭中11頭 (19.3%) が抗体価40から640倍の範囲で陽性を示した。このうち1頭は *Rickettsia* sp. strain AT-1 に対してのみ陽性を示し、また複数のリケッチアに対して抗体陽性を示した犬のうち3頭は、*Rickettsia* sp. strain AT-1 に対する抗体価が最も高値を示し、またその価も320倍または640倍と高かったことから、これらの犬では *Rickettsia* sp. strain AT-1 に感染していることが示唆された。*Rickettsia* sp. strain AT-1 は最近日本で分離された新種であり、*R. akari* に近縁であることは分かっているが、その分布や性状の詳細は全く不明である。病原体はタカサゴキララマダニから分離されているが、このマダニは主に山口県を含む西日本に分布している。

今回調査対象とした3種類のリケッチアについて、*R. japonica* はヒトにおける病原性が認められている。しかし現在のところ、*R. japonica* を含めたこれら3種

のリケッチアの動物に対する症状は不明であり、本調査においても発熱、紅斑等の典型的な紅斑熱症状は全く記録されなかった。しかしながら抗体陽性犬の中には、糖尿病、大静脈症候群、腫瘍など重篤な全身性疾患に罹患しているものが含まれており、リケッチア感染による症状発現の危険性もあると考えられる。獣医師は飼主へのマダニ媒介性リケッチアに関する啓蒙を行うほか、動物でのリケッチア感染症発生についても

監視する必要があると思われた。

謝辞：本稿の研究の一部は、厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業H18-新興一般014）および農林水産技術会議事務局委託プロジェクト研究「人獣共通感染症の制圧のための技術開発」により実施された。

文 献

- 1) Burgdofer, W., Aeschlimann, A., Peter, O., Hayes, S. F., Philip, R. N.: *Ixodes ricinus* : vector of a hitherto undescribed spotted fever group agent in Switzerland. *Acta Trop.* 36: 357~367. 1979.
- 2) Fournier, P. E., Fujita, H., Tanaka, N., Raoult, D.: Genetic identification of Rickettsiae isolated from ticks in Japan. *J. Clin. Microbiol.* 40 : 2176~2181. 2002.
- 3) Hiraoka, H., Shimada, Y., Sakata, Y., Watanabe, M., Itamoto, K., Okuda, M., Inokuma, H. : Detection of rickettsial DNA in ixodid ticks recovered from dogs and cats in Japan. *J. Vet. Med. Sci.* 67: 1217~1222. 2005.
- 4) 猪熊 壽：小動物のリケッチア性疾患（4）、紅斑熱群リケッチア、*Samll Animal Clinic* No.143, 4~10. 2005.
- 5) Ishikura, M., Fujita, H., Ando, S., Matsuura, K., Watanabe, M. : Phylogenetic analysis of spotted fever group rickettsiae isolated from ticks in Japan. *Microbiol. Immunol.* 46 : 241~247. 2002.
- 6) 馬原文彦、古賀敬一、沢田誠三、谷口哲三、重見文雄、須藤恒久、坪井義昌、大谷明、小山一、内山恒夫、内田孝宏：わが国初の紅斑熱リケッチア感染症、*感染症学雑誌*、59: 1165~1172. 1985.
- 7) Nilsson, K., O. Lindquist, and C. Pahlson. : Association of *Rickettsia helvetica* with chronic permiocarditis in sudden cardiac death. *Lancet* 354; 1169~1173. 1999.
- 8) Noji, Y., Takada, N., Ishifuro, F., Fujino, S., Aoyama, T., Fujita, H., Yano, Y., Shinomi, S., Mitsuto, I., Takese, K., Haba, T., Mabuchi, H. : The first reported case of spotted fever in Fukui Prefecture, the northern part of central Japan. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 58: 112~114. 2005.
- 9) Shimada, Y., Beppu, T., Inokuma, H., T., Okuda, M. and Onishi, T. : Ixodid tick species recovered from domestic dogs in Japan. *Med. Vet. Entomol.*, 17: 38~45. 2003.
- 10) Uchiyama, T., Zhao, L., Yan, Y., and Uchida, T. : Cross-reactivity of *Rickettsia japonica* and *Rickettsia typhi* demonstrated by immunofluorescence and western immunoblotting. *Microbiol. Immunol.*, 39: 951~957. 1995.

短 報

山口県におけるアルボウイルス流行と牛異常産発生状況に関する疫学的考察

柳澤郁成*・大谷研文*

〔受付：2006年12月20日〕

SHORT COMMUNICATION

AN EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF ARBOVIRUSES AND ABNORMAL BIRTH OF CALVES IN YAMAGUCHI PREFECTURE

Fuminori YANAGISAWA* and Akifumi OTANI*

Yamaguchi-ken Chubu Livestock Hygiene Service Center 671-5 Kagawa,

Yamaguchi-shi, Yamaguchi-ken, 754-0897 Japan

〔Received for publication : December 20, 2006〕

We epidemiologically studied arboviruses, including *Akabane virus* (AK), *Aino virus* (AI), *Kasba virus* (KB), and *Bluetongue virus* (BT), and abnormal birth of calves in Yamaguchi Prefecture. We seroimmunologically analysed these viruses and clinicopathologically studied abnormal birth of calves by using data for the past 20 years.

Higher seroconversion rate was shown : the rate of AK was 42.2% in 1987, 60.3% in 1998, and 37.9% in 2002, respectively, and the rate of AI was 27.6% in 1998, 100% in 2002, and 37.5% in 2003. Before 1998 AK and AI were only sporadically recognized. After 1998, however, AK became an indigenous virus in Yamaguchi Prefecture. During this period no prevalence of KB was seen, while in recent years sporadic conversion of the antibody of BT was noticed.

After the serious outbreak of AK in 1998, the immunization rate of killed arbovirus vaccines increased from 26.3% in 1998 to 63.5% in 2001. This study indicates that, even though AK and AI are continuously expected to spread widely in Yamaguchi Prefecture, it should be possible to keep the abnormal birth rate of calves lower, if the higher rate of seropositive cattle is maintained.

山口県におけるアカバネウイルス (AK), アイノウイルス (AI), カスバウイルス (KB), ブルータングウイルス (BT) の各アルボウイルスの流行と牛異常産の発生状況について、過去20年間の各ウイルス抗体陽転率と牛異常産発生報告、病性鑑定状況より考察した。陽転率は、AKが昭和 (S) 62 (42.4%) 年度 (以下年度省略)、平成 (H) 10 (60.3%), H14 (37.9%), AIがH10 (27.6%), H14 (100%), H15 (37.5%) に高値を示し、県の広範囲で陽転がみられた。AKは約10年間隔を経て大流行後は常在化、AIは数年ごとに散発的な流行がみられた。KBは全期間陽転がみられず、近年になりBTの陽転が散発的にみられた。牛異常産3種混合不活化ワクチン接種率はAK、AIの大流行後、H10 (26.3%) → H13 (63.5%) に向上した。大流行後は、牛異常産発生状況は漸次減少傾向に、病性鑑定におけるAK、AI診断数も激減した。

以上のことから今後もAK、AI共に流行するが、常在化およびワクチン接種により、県内飼養牛のアルボウイルス抗体保有率が高く維持できれば、牛異常産の発生は低率で推移すると予測した。

緒 言

アルボウイルス（アルボ）は節足動物媒介性ウイルスの略称で、AK, AI, KBは妊娠牛に感染し異常産を、牛流行熱ウイルスは流行性感冒を起こす。また、両方を起こすものとしてイバラキウイルス、BTが知られている。

本県ではS61より、おとり牛を用いたアルボ抗体調査を毎年実施し、各ウイルスの流行状況を調査している。現在まで、県内のアルボ流行および牛異常産発生状況についての疫学的考察は、数例報告があるが^{4, 5, 9, 10}、単年度もしくは中期にわたる報告例に過ぎず、長期間にわたり考察したものは無い。そこで、今後のアルボと牛異常産の流行を予測するためにウイルス抗体調査を開始したS61からH17の20年間について、疫学的考察を行ったので報告する。

I. 材料と方法

各年度のアルボ流行状況は、おとり牛約60頭の経過血清を用い、AK, AI, KB, BTについて常法により中和抗体価を測定した。移行抗体が消失した時期より4倍以上の抗体価が確認された時点を抗体陽転とした。

牛異常産の発生状況は、家保からの発生状況報告ならびに当所における病性鑑定結果を基に調査した。

また、牛異常産3種混合不活化ワクチン（ワクチン）の接種状況については、事業実施主体である（社）山口県畜産振興協会の取りまとめ資料を参考にした。

II. 成績

1. ウイルス抗体陽転率の推移

年度ごとのAK, AI, KB, BTの陽転率の推移をみると（AI, KBの調査はS62から実施）、30%を超える高い陽転率を示した年度は、AKがS62（42.4%）、H10（60.3%）、H14（37.9%）であり、AIがH10（27.6%）、

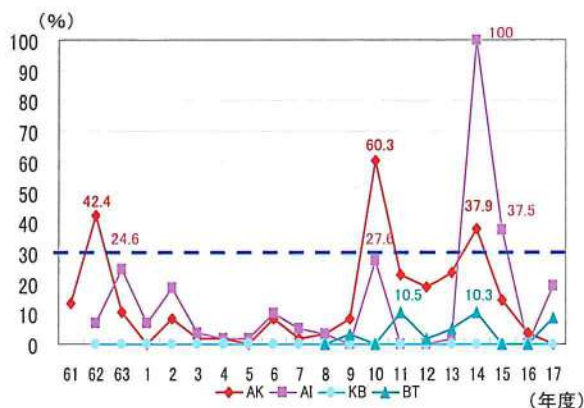


Fig. 1 ウイルス抗体陽転率の推移

H14（100%）、H15（37.5%）であった。特にH14はおとり牛全頭にAIの陽転がみられた。KBはS60に抗体の陽転とチュウザン病がみられた後は、陽転が全くみられないまま現在に至っている。BTはH7の調査開始以降、散発的な陽転に留まっている。

AK, AIともに、前回の高陽転の山から約10年後に再陽転の山がみられ、その間は散発的な陽転で、陽転率も比較的低値で推移していた。しかし、H10の大流行後は、AKは連続した陽転がみられ常在化し、AK, AI共に3年間という短い間隔で次の山がみられた（Fig. 1）。

2. 地域別の陽転状況

県下4家保の地域別にAK, AI, BTの陽転状況をみると、すべての年度において、県下のいずれかの地域でAKまたはAIの陽転がみられた。BTは散発的な陽転に留まっていた。陽転率の高い年度やAKの常在化がみられた年度では、県の広い範囲で陽転がみられる傾向にあった。また、AK, AI両ウイルスが同一地域内で流行している場合も散見された。しかし、中および北部では、H5～H9と長期間にわたり両ウイルスの陽転の無かった空白期間がみられ、その後のH10に大流行が生じた（Fig. 2）。

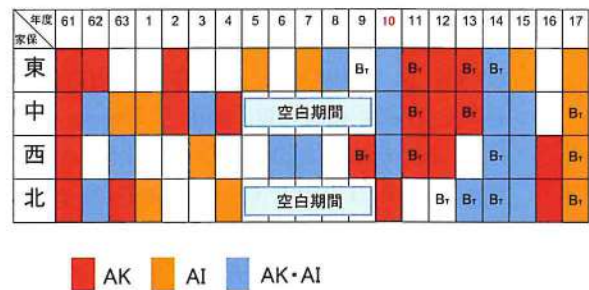


Fig. 2 地域別の陽転状況

3. 牛異常産の発生状況

年間の牛異常産発生報告頭数が100頭を超えた年度はS61～H2の4年間と10年後のH10～H12の3年間で、内訳は流産、死産によるものが半数以上を占めていた。死産やその他では、体型や中枢神経異常を伴う産子もみられ、その割合が3割を超えたのはS63, H8, H11, H15, H17であった。異常産は、AK（☆印）、AI（○印）の高い陽転がみられた年度もしくは翌年度に頭数の増加がみられる傾向にあった。H14は、AKやAIの陽転率が高いにも係わらず発生頭数は低値だった。また、H8, H17では、両ウイルスの陽転率が低かったが体型・中枢神経異常の割合が高く、病性鑑定の結果、AK, AI以外のウイルスの関与を疑うものやアーノルドキアリ症をはじめとする非感染性の先天性異常がみられた（Fig. 3）。

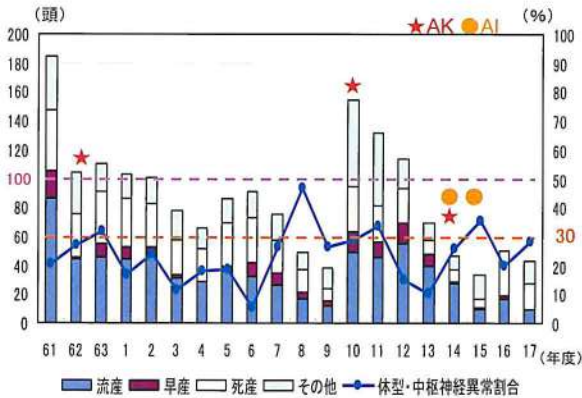


Fig. 3 牛異常の発生状況

4. 畜種別による牛異常産発生率の推移

異常産発生率（異常産報告頭数／県内24ヶ月齢以上雌牛頭数）をみると、肉用牛、乳用牛共に、高い異常産発生率がみられた後は、漸次減少する傾向を示していた。しかし、乳用牛では、H10に突出したピークがみられ、酪農家における被害の大きさを物語った結果となった (Fig. 4)。

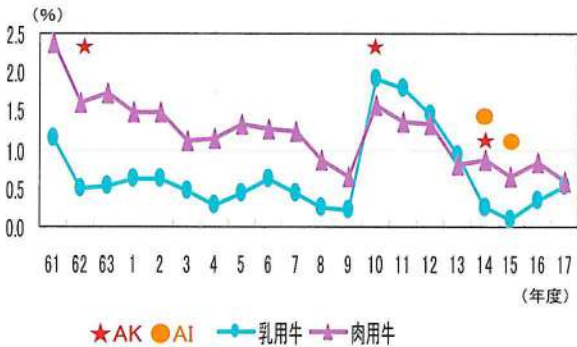


Fig. 4 異常産発生率の推移(畜種別)

5. ウイルス流行と病性鑑定結果

各年度の病性鑑定結果においてAK, AIの関与有りと診断した頭数と両ウイルスの抗体陽転率を比較すると、陽転年度または翌年度に相応してAK, AIの診断例がみられ、AK, AIの流行が確認された。H10は、AKの高い陽転率に一致してアカバネ病の爆発的流行がみられたが、H14はAIの陽転率が100%であったのに拘わらず、H14, H15共にAIと診断された件数は少なく、大流行とはならなかった。これは、再流行の間隔が前回のH10の大流行から4年と短く、免疫を獲得した個体が多く残存しているためと考察された。また、H17にもAIの陽転がみられたことから、今後、AIによる異常産例が発生する可能性も示唆された (Fig. 5)。

6. 牛異常産3種混合不活化ワクチン接種状況

著者は、H10にAK, AIの大流行が確認された際、

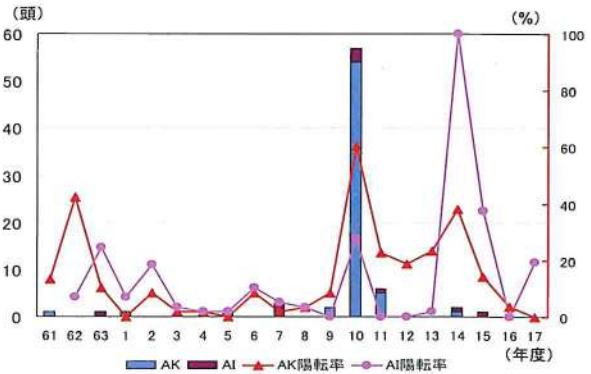


Fig. 5 ウイルス流行と病性鑑定結果

当時のおとり牛血球から分離したAK, AIを流行株と推測、流行株と過去の分離株について抗原及び遺伝子学的検索により比較し、疫学的調査からワクチン接種による予防が有効であることを報告した^{7, 10)}。

H10以降のワクチンの接種状況を接種率（延べ接種頭数／繁殖用雌牛頭数）で比較すると、AK, AIの大流行がみられる前（H10春～秋）の接種率が26.3%に対し、大流行後は50～60%と倍増して推移した。この理由として、先の研究報告を受け、家保が農家へ予防接種の徹底指導を行った結果、飛躍的に向上したものと考えられた。また、H10に乳用牛に見られた異常産による被害は予想以上に甚大あり、酪農経営を圧迫したことを重く見た酪農家においてワクチン接種率が向上したことも一要因と考えられた³⁾ (Fig. 6)。

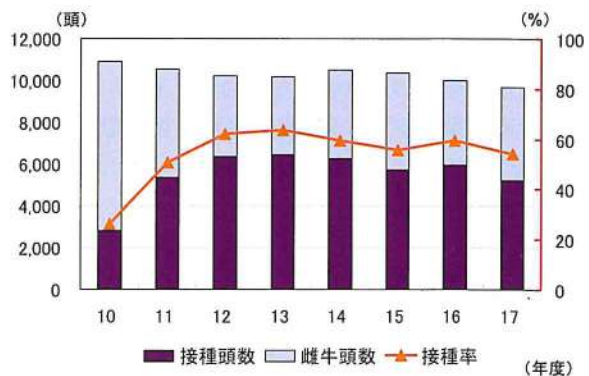


Fig. 6 牛異常産3種混合ワクチン接種状況

III. 考 察

調査の結果、本県では毎年アルボの侵入が確認された。ウイルス浸潤が広範囲且つ、おとり牛の抗体陽転率が高い年度をウイルスの流行年度とした場合、県内のAK流行は従前の報告とほぼ一致して、約10年周期であるようにみえたが、近年は常在化し、流行の間隔は短くなる傾向にあった。AIは今後も散発的に流行すると考えられた。異常産発生状況は、H10の大流行ま

ではウイルス流行と異常産発生の周期が一致していたが、大流行後は、ウイルスの流行がみられても異常産の増加を伴わなくなった。理由として、S62の流行後のAK陽転率が比較的低調で推移し、さらに県中北部地域では長期間に渡るウイルス流行の空白期間が認められたことで県下の感受性動物に野外ウイルス抗体保有率の低下が生じH10に大流行がみられたのに対し、それ以降は、ウイルスの常在化やワクチン接種率の向上から高い抗体保有率が維持された結果、異常産の流行に繋がらなかったと考えられた。

本病の予防策としてワクチン接種を行うことは異常産の流行に抑制効果があることが再確認され、大流行時にウイルス、分離等により流行ウイルスの検索を行うことは、その後の防疫対策の一助となることが判明した。

アルボの流行には、ベクターである節足動物が密接に関係しており、その他、気象条件や感受性動物の存

在、ワクチン接種状況等の因子が複雑に関与している⁸⁾。従前より、ウイルスの流行や異常産の発生は、感受性動物である牛の抗体保有状況の推移から5～10年間隔で増加するとの見解があった²⁾。

本県ではH10の大流行後、AK、AIは短い間隔で再流行が確認されており、現在のワクチン接種状況を加味すると、今後のウイルス性異常産の流行は低調に推移すると予測された。しかし、AK、AIの流行に長期の空白期間がみられた場合やKBのように県内での流行が長年みられていないアルボについては、突発的に大流行し、異常産が激増することが予測された。

近年、九州、岡山県において日本に新たに侵入したと考えられるアルボが分離、流行が報告され^{1, 6)}、本県への侵入、流行が危惧される。そのため、今後も本調査を継続的に実施し、定期的に検証する必要性がある。

文 献

- 1) 高崎緑ほか：ピートンウイルスの関与が疑われた牛異常産例。家畜診療, 48, 6, 385～389 (2001)
- 2) 津田知幸：牛異常産の発生状況と防疫の進め方。臨床獣医, Vol.21, No.4, 10～13 (2003)
- 3) 嶋屋佳子ほか：平成10年度に多発した牛異常産への対応。山口県家畜保健衛生業績発表会集録, 112～115 (1999)
- 4) 藤井満貴ほか：未越夏牛経過血清における各種アルボウイルスの抗体調査。山口県家畜保健衛生業績発表会集録, 171～177 (1987)
- 5) 藤井満貴ほか：県内に飼養されている成牛のアルボウイルスに対する抗体調査。山口県家畜保健衛生業績発表会集録, 179～182 (1991)
- 6) 前田浩二ほか：Shamondウイルスの分離と宮崎県内の浸潤状況。宮崎県家畜保健衛生業績発表会集録, 102～105 (2004)
- 7) 吉田和生：アルボウイルス感染による牛異常産の対策。臨床獣医, Vol.14, No.8, 30～35 (1996)
- 8) 梁瀬 徹：牛異常産の流行要因。臨床獣医, Vol.21, No.4, 14～17 (2003)
- 9) 柳澤郁成ほか：病性鑑定事例から見た牛異常産の傾向。山口県家畜保健衛生業績発表会集録, 147～151 (1996)
- 10) 柳澤郁成ほか：県下で多発した牛異常産における遺伝子増幅法を用いた病原検索と疫学的解析。山口県家畜保健衛生業績発表会集録, 130～134 (1998)

短 報

山口県における犬*Babesia gibsoni*感染状況調査

見山孝子¹⁾・板本和仁¹⁾・奥田 優¹⁾・Rodolfo A. Verdida²⁾

玄 学南²⁾・猪熊 壽³⁾

〔受付：2006年12月20日〕

SHORT COMMUNICATION

AN EPIDEMIOLOGICAL SURVEY OF *BABESIA GIBSONI* INFECTION IN DOGS
IN YAMAGUCHI PREFECTURE

Takako MIYAMA¹⁾, Kazuhito ITAMOTO¹⁾, Masaru OKUDA¹⁾, Rodolfo A. VERDIDA²⁾

Xuenan XUAN²⁾ and Hisashi INOKUMA³⁾

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

National Research Center for Protozoan Disease, Obihiro University, Kgruultme
and Veterinary Medicine, Obihiro 080-8555,²⁾

and Department of Clinical Veterinary Science, Obihiro University of
Agriculture and Veterinary Medicine, Obihiro 080-8555, Japan³⁾

〔Received for publication : December 20, 2006〕

To determine the distribution of *Babesia gibsoni* infection in dogs in an area where *B. gibsoni* infection was endemic, an epidemiological survey was attempted, using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Forty of 903 such dogs (4.4%) were positive by ELISA. The 32 positive dogs (3.5%) showed subclinical infection. There were no significant differences in age, sex, or breed. The present study revealed that *B. gibsoni*-infected dogs were widely distributed in Yamaguchi Prefecture.

犬*Babesia gibsoni*感染症流行地である山口県において、*B. gibsoni*感染状況を調査した。山口大学動物医療センターに来院した犬903頭についてEnzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)法による血中抗体価の測定を行ったところ903頭中40頭(4.4%)が陽性を示し、そのうち32頭(3.5%)は不顕性感染であった。*B. gibsoni*感染と、年齢、性別、品種の間には相関は認められなかった。本調査によって*B. gibsoni*感染犬は、山口県の広い範囲に分布していることが明らかとなった。

緒 言

パベシア感染症は、犬の主要なマダニ媒介性感染症の一つであり、*Babesia gibsoni*および*Babesia canis*の2種が原因として知られている⁹⁾。我が国でも沖縄県など一部の地域で*B. canis*が原因のパベシア感染症の

発生は認められているが⁷⁾、臨床的に特に問題となるのは*B. gibsoni*であり、宿主赤血球に感染した場合、発熱、重度の貧血を主徴とする病態により死に至る場合もある^{6, 9, 17)}。

*B. gibsoni*は、一旦感染すると、完全に体内から排除されることはなく、静止状態で慢性的に体内で維持

1) 山口大学農学部獣医学科 〒753-8515 山口市吉田1677-1

2) 帯広畜産大学原虫病研究センター 〒080-8555 帯広市稲田町西2線13

3) 帯広畜産大学畜産学部獣医学科獣医臨床学講座 〒080-8555 帯広市稲田町西2線11

されると考えられているため、感染犬は症状が消失した後も、不顕性キャリアーとなるか再発を繰り返すことが多い¹⁰⁾。

犬 *B. gibsoni* 感染症の確定診断は血液塗抹標本での原虫の検出によって行われてきたが⁹⁾、鏡検による検出は観察者の主観に頼るところが大きく、感度も高いとはいえない。近年、検出感度と特異性に優れた方法としてPCR (polymerase chain reaction) 法およびELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 法を診断に応用することが可能となった^{1, 7, 10)}。PCR法は末梢血中に存在している原虫の遺伝子を、ELISA法は血清(血漿)中の抗体をそれぞれ検出することが可能である。本研究で用いたELISA法は、実験感染後2週間程度で抗体が上昇し、その後、少なくとも1年間は抗体が持続することが確認されている^{3, 4)}。従って、感染の初期には、抗体が検出できない可能性があるが、抗体は長期間持続して血液中に存在するため、過去の感染を検出する場合にはELISA法が優れていると考えられる¹²⁾。

犬 *B. gibsoni* 感染症は、我が国では西日本を中心に発生しているが^{5, 8)}、近年、闘犬を中心とした東日本における発生が確認されている^{5, 11, 13)}。山口県は、*B. gibsoni* の流行地であるが、これまで、血清学的手法を用いた大規模な調査は行われておらず、実際の感染状況は不明である。そこで、我々は、血清学的診断法としてELISA法を用いて、山口大学動物医療センターに来院した犬を対象に*B. gibsoni* 感染状況を調査し、疫学的要因の解析を行った。

材料および方法

2002年および2004年に山口大学附属動物医療センターに来院した犬のうち、血清(血漿)を採取することができた903頭を対象とした。

ELISA法はVerdidaら¹⁰⁾の方法に従って実施した。抗原には *B. gibsoni* 組換え膜表面タンパクであるGST-P50tを用いた。96穴ELISA用プレートに、0.05M炭酸緩衝液(pH9.6)で2μg/mlに希釈したGST-P50tおよびGST(陰性コントロール)を100μlずつ分注し、4℃で一晩放置して固相化した。プレートは洗浄液(0.05% Tween20加PBS)で1回洗浄し、ブロック液(3% スキムミルク加PBS)を用いて37℃で1時間ブロッキングした。洗浄液で1回洗浄後、ブロック液で200分の1に希釈した被験検体を50μlずつウエルに分注し、37℃で1時間反応させた。洗浄液で6回洗浄後、ブロック液で1/4000に希釈したHRPO-conjugated goat anti-dog IgG antibodyを50μlずつ分注し、37℃で1時間反応させた。洗浄液で6回洗浄後、基質液(0.3mg/ml 2,2'-azino-bis-(3-ethylbenz-thianoline-6-sulfonic acid), 0.1Mクエン酸, 0.2Mリン酸ナトリウム, 0.003% H₂

O₂)を100μl加え、室温で1時間反応させた。各ウエルの吸光度(OD)はELISAリーダーを用いて波長415nmにて測定した。各検体に付き2ウエルずつ(GST-P50t×2, GST×2)用いて測定を行い、GST-P50t, GST各ウエルのODの差を算出し、予備実験の結果より、平均OD値が0.1以上を感染陽性と判定した。

また、対象犬については、現症および過去の病歴を解析するとともに、年齢、性別、品種による偏りを検定するために、カイ2乗検定を行い、オッズ比を算出した。

成績および考察

山口大学動物医療センターに来院した犬903頭中40頭(4.4%)がELISA陽性であった。陽性犬40頭中5頭(0.6%)は、貧血、発熱、元気・食欲低下等の症状を示しており、PCRもしくは血液塗抹標本で*B. gibsoni* 感染が確認されていた。過去に感染歴があったものは3頭(0.3%)であり、残りの32頭(3.5%)は、*B. gibsoni* 感染症を疑わせる症状を示さず、ELISAのみ陽性の不顕性感染であった(Table 1)。これら32頭の原因疾患は、椎間板ヘルニア5頭、肛門周囲腺腫4頭、外耳炎3頭、皮膚疾患3頭、肝腫瘍2頭、乳腺腫瘍2頭、アレルギー性気管支炎2頭、リンパ球増殖性疾患、リンパ腫、リンパ管腫、脂肪腫、甲状腺機能低下症、骨折、子宮蓄膿症、精巣腫瘍、肥満細胞腫、脊髄腫瘍、脳腫瘍、扁平上皮癌、舌炎、心疾患、てんかん、肝炎、消化管異物、膀胱結石、眼瞼内反症、巨大食道症、脳炎各1頭(重複あり)であった。

Table 1 山口大学動物医療センターに来院した犬903頭の *B. gibsoni* ELISA検査結果

		陽性頭数 (%)
<i>B. gibsoni</i>	ELISA陽性	40 (4.4)
	内訳	
	症状あり	5 (0.6)
	感染歴あり	3 (0.3)
	不顕性感染	32 (3.5)

感染犬の飼育地域をFig. 1に示した。40頭中山口県内で飼育されている犬は26頭であり、山口県以外で飼育されている犬は14頭であった。山口県内では、周南市、山口市、防府市の順に多く、近隣では、福岡県7頭(北九州市4頭、福岡市3頭)、大分県3頭、広島県2頭、岡山県・長崎県各1頭であった。

Table 2に年齢、性別、品種別の感染状況を示した。品種では、マルチーズ、ゴールデン・レトリバーでオッズ比が高い傾向(>2.00)が認められたが、年齢、性別、品種ともに統計学的有意差は認められなかった。



Fig. 1 山口県における*B. gibsoni*感染犬の分布

Table 2 年齢, 性別, 品種別の*B. gibsoni*感染状況

ファクター	頭数	<i>B. gibsoni</i>		P値 (カイ2乗)	オッズ比
		陽性	陰性		
年齢					
< 2 years old	137	2	135	0.1076	0.28
2 y.o. ≤, < 4 y.o.	102	2	100	0.3024	0.40
4 y.o. ≤, < 6 y.o.	161	9	152	0.5632	1.36
6 y.o. ≤, < 8 y.o.	148	5	143	0.6446	0.72
8 y.o. ≤, < 10 y.o.	149	10	139	0.2064	1.74
10 y.o. ≤	180	12	168	0.1534	1.77
不明	26	0	26	—	—
性別					
雄	474	21	453	0.9991	1.00
雌	410	19	391	0.9125	1.09
不明	19	0	19	—	—
品種 (10頭以上のもの)					
ゴールデン・レトリバー	102	8	94	0.1276	2.05
雑種	120	7	113	0.5725	1.41
シーズー	96	6	90	0.5127	1.52
マルチーズ	45	4	41	0.2628	2.23
ヨークシャー・テリア	43	3	40	0.6512	1.67
ビーグル	28	2	26	0.8085	1.69
ミニチュア・ダックスフンド	93	2	91	0.3888	0.45
アメリカン・コッカー・スパニエル	17	1	16	0.7688	1.36
ウエルシュ・コーギー	20	1	19	0.9002	1.14
柴	29	1	28	0.7940	0.76
シェットランド・シープドッグ	34	1	33	0.9959	0.64
ラブラドル・レトリバー	47	1	46	0.6718	0.46
シベリアン・ハスキー	14	0	14	0.8750	0.72
ボメラニアン	14	0	14	0.8750	0.72
チワワ	16	0	16	0.7980	0.63
トイ・プードル	16	0	16	0.7980	0.63
パグ	20	0	20	0.6715	0.51
その他+不明	149	3	146	—	—

杉村らによるPCR法を用いた流行地（淡路島）の調査では、*B. gibsoni*の不顕性感染率は1.9%であったが¹³⁾、今回、同じく流行地である山口県においてELISA法を用いて行った調査では、それを上回る3.5%の犬で不顕性感染が確認された。*B. gibsoni*は、一旦感染すると、症状の消失後も持続感染し、生涯体内で維持されると考えられている¹⁰⁾。そのため、不顕性感染であっても脾臓摘出後、免疫抑制状態またはストレス下において発症する可能性がある。本調査における対象犬の原疾患はさまざまであり、不顕性感染犬の中には、免疫抑制剤、抗癌剤の投与や外科的処置が必要な症例も含まれていた。不顕性感染犬でこれらの処置を

行った後、貧血などの*B. gibsoni*を疑わせる症状を呈した場合には、PCR法などの感度の高い方法を用いて末梢血液中の虫体遺伝子を検出するか、複数の血液塗抹標本で十分に観察する必要がある。

*B. gibsoni*はマダニ媒介性疾患であり、感染犬は山口県内の広い範囲に分布しているため、感染犬の拡大防止のためには媒介するマダニの予防を徹底する必要がある。また、マダニ以外の感染経路として、不顕性キャリア犬からの輸血、胎盤感染、直接的な血液の接触による感染も報告されているため^{2, 11, 13, 14)}、感染犬は、輸血のドナーとして用いない、繁殖に供しないなどの処置が必要である。

文 献

- 1) Fukumoto, S., Sekine, Y., Xuan, X., Igarashi, I., Sugimoto, C., Nagasawa, H., Fujisaki, K., Mikami, T. and Suzuki, H.: Serodiagnosis of canine *Babesia gibsoni* infection by enzyme-linked immunosorbent assay with recombinant P50 expressed in *Escherichiacoli*. *J. Parasitol.*, 90 : 387~391. 2004.
- 2) Fukumoto, S., Suzuki, H., Igarashi, I. and Xuan, X.: Fatal experimental transplacental *Babesia gibsoni* infections in dogs. *Int. J. Parasitol.*, 35 : 1031~1035. 2005.
- 3) Fukumoto, S., Xuan, X., Kadota, K., Igarashi, I., Sugimoto, C., Fujisaki, K., Nagasawa, H., Mikami, T. and Suzuki, H.: High-level expression of truncated surface antigen P50 of *Babesia gibsoni* in insect cells by baculovirus and evaluation of its immunogenicity and antigenicity. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 10 : 596~601. 2003.
- 4) Fukumoto, S., Xuan, X., Nishikawa, Y., Inoue, N., Igarashi, I., Nagasawa, H., Fujisaki, K. and Mikami, T. : Identification and expression of a 50-kilodalton surface antigen of *Babesia gibsoni* and evaluation of its diagnostic potential in an enzyme-linked immunosorbent assay. *J. Clin. Microbiol.*, 39 : 2603~2609. 2001.
- 5) Ikadai, H., Tanaka, H., Shibahara, N., Matsuu, A., Uechi, M., Itoh, N., Oshiro, S., Kudo, N., Igarashi, I. and Oyamada, T.: Molecular evidence of infections with *Babesia gibsoni* parasites in Japan and evaluation of the diagnostic potential of a loop-mediated isothermal amplification method. *J. Clin. Microbiol.*, 42 : 2465~2469. 2004.
- 6) Inokuma, H., Okuda, M., Yoshizaki, Y., Hiraoka, H., Miyama, T., Itamoto, K., Une, S., Nakaichi, M. and Taura, Y.: Clinical observations of *Babesia gibsoni* infection with low parasitaemia confirmed by PCR in dogs. *Vet. Rec.*, 156 : 116~118. 2005.
- 7) Inokuma, H., Yoshizaki, Y., Matsumoto, K., Okuda, M., Onishi, T., Nakagome, K., Kosugi R. and Hirakawa, M.: Molecular survey of *Babesia* infection in dogs in Okinawa, Japan. *Vet. Parasitol.*, 121 : 341~346. 2004.
- 8) Inokuma, H., Yoshizaki, Y., Shimada, Y., Sakata, Y., Okuda, M. and Onishi, T.: Epidemiological survey of *Babesia* species in Japan performed with specimens from ticks collected from dogs and detection of new *Babesia* DNA closely related to *Babesia odocoilei* and *Babesia divergens* DNA. *J. Clin. Microbiol.*, 41 : 3494~3498. 2003.
- 9) Lobetti, R.G.: Canine Babesiosis. *Compendium.*, 20 : 418~430. 1998.
- 10) Macintire, DK., Boudreaux, MK., West, GD., Bourne, C., Wright, J.C. and Conrad, P.A.: *Babesia gibsoni* infection among dogs in the southeastern United States. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 220 : 325~329. 2002.
- 11) Matsuu, A., Kawabe, A., Koshida, Y., Ikadai, H., Okano, S. and Higuchi, S.: Incidence of canine *Babesia gibsoni* infection and subclinical infection among Tosa dogs in Aomori Prefecture, Japan. *J. Vet. Med. Sci.*, 66 : 893~897. 2004.
- 12) Miyama, T., Inokuma, H., Itamoto, K., Okuda, M., Verdida, R. A. and Xuan, X.: Clinical usefulness of antibodies against *Babesia gibsoni* detected by ELISA with recombinant truncated P50 in an endemic area. *J. Vet. Med. Sci.*, 68 : 1371~1373, 2006.
- 13) Miyama, T., Sakata, Y., Shimada, Y., Ogino, S., Watanabe, M., Itamoto, K., Okuda, M., Verdida, R.A., Xuan, X., Nagasawa, H. and Inokuma, H.: Epidemiological survey of *Babesia gibsoni* infection in dogs in eastern

- Japan. *J. Vet. Med. Sci.*, 67:467~471. 2005.
- 14) Stegeman, J.R., Birkenheuer, A.J., Kruger, J.M., and Breitschwerdt, E.B.: Transfusion-associated *Babesia gibsoni* infection in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 222:959~963. 2003.
 - 15) 杉村 肇, 坂口真也, 今村圭太, 見山孝子, 島田洋二郎, 坂田義美, 板本和仁, 奥田 優, 猪熊 壽: 犬糸状虫症感染予防に来院した犬のパベシア, ヘモバルトネラおよびエールリッヒア感染状況調査, 日獣会誌, 59:267~270. 2006.
 - 16) Verdida, R.A., Hara, O.A., Xuan, X., Fukumoto, S., Igarashi, I., Zhang, S., Dong, J., Inokuma, H., Kabeya, H., Sato, Y., Moritomo, T., Maruyama, S., Claveria, F. and Nagasawa, H.: Serodiagnosis of *Babesia gibsoni* infection in dogs by an improved enzyme-linked immunosorbent assay with recombinant truncated P50. *J. Vet. Med. Sci.*, 66:1517~1521. 2004.
 - 17) Wozniak, E.J., Barr, B.C., Thomford, J.W., Yamane, I., McDonough, S.P., Moore, P.F., Naydan, D., Robinson, T.W. and Conrad, P.A.: Clinical, anatomic, and immunopathologic characterization of *Babesia gibsoni* infection in the domestic dog (*Canis familiaris*). *J. Parasitol.*, 83:692-699. 1997.

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は、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文抄録（刷り上がり1ページ以内）を添付する。
8. 図表並びに写真は、まとめて原稿の最後につけ、論文中に、それらを置く位置を明確に指定する。写真は原則として「手札判」以上の大きさとし、番号をつける場合は直接写真に記入せず台紙に位置と番号を記入する。必要に応じて、天地左右を指定する。
9. カラー写真をトリミングする場合はコピー（ゼロックス等々、白黒で可）について記入指定する。
10. 凸版の原図（図版、体温表など）は、必ず、墨汁、黒インキなどで青色方眼紙または白紙に明記する。凸版原図および写真の送付にあたっては、折・汚損に留意し、台紙に仮付し、その表面を硫酸紙、セロファン紙などで覆う。
11. 引用文献は、直接、本文に引用したものに限り、著者名、論文表題、登載誌、巻（号）、始頁～終頁、西暦年を明記し、原則としてアルファベット順に配列し、番号をつけ、下記の様式で記載する。特に句読点に注意し、イタリック字体は赤線のアンダーラインで指定する。

例 雑誌

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

英 文： 18) Lawrence J. E. and Clark, D. H. : The Lysis of Leptospire by Antiserum. Amer. J. 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，2006年現在第45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，厚生労働省，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（2006年12月）第547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（2006年12月）第33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

2006年12月25日印刷

第33号

No.33

2006年12月30日発行

2006年

2006

山口県獣医学会

学会事務局 山口県獣医師会館内

山口県山口市小郡下郷東蔵敷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. 33

DECEMBER

2006

CONTENTS

REVIEWS

Bartonella Infection (Cat scratch disease).

Masato TSUKAHARA 1 ~ 12

The Present and Future Conditions of Drugs Promoting Gastrointestinal Function in Small Animals.

Koichi SATO 13 ~ 24

ORIGINAL ARTICLE

The Reservation Rate of the *Pasteurella* Species in Domestic Dogs and Cats in Yamaguchi Prefecture, the Characteristic Difference in the Species between Them, and the Antimicrobial Agent Susceptibility of the Isolates.

Kiyoshi TOMINAGA, Masaaki TOMITA, Junko YABATA, Masatoshi YOSHIKAWA 25 ~ 30

SHORT COMMUNICATIONS

A Serological Survey of Spotted Fever Group Rickettsia Infection in Dogs in Yamaguchi Prefecture.

Itaru FUNATSU, Takako MIYAMA, Hiroko HIRAOKA, Naoki KANEKO, Kazuhito ITAMOTO,
Takuya MIZUNO, Masaru OKUDA, Yoshimi YAMAMOTO, and Hisashi INOKUMA 31 ~ 34

An Epidemiological Study of *Arboviruses* and Abnormal Birth of Calves in Yamaguchi Prefecture.

Fuminori YANAGISAWA and Akifumi OTANI 35 ~ 38

An Epidemiological Survey of *Babesia gibsoni* Infection in Dogs in Yamaguchi Prefecture.

Takao MIYAMA, Kazuhito ITAMOTO, Masaru OKUDA, Rodolfo A. VERDIDA,
Xuenan XUAN and Hisashi INOKUMA 39 ~ 44

ADDENDA

Rules of Contribution to the Official Journal. 45

Rule of the Association 46

Bylaw for the Arrangement of the Official Journal. 46

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