

豚丹毒・類丹毒概要

対象

ヒト，豚，マウス，羊，ウズラ，七面鳥，
その他（鳥類，魚介類，昆虫等）

背景

国：アメリカ（6，7，9，10，11），フランス（1），
スウェーデン（3），オーストラリア（4），キプロス共和国（5）。
職業：と畜場従業員，漁師，肉屋，獣医，養豚場，皮なめし業者，
コック，食品雑貨店，農夫といった動物に関連のある職業。
症例報告で動物に関連のない職業も報告されていた（6）。

疾病の頻度

豚：ワクチネーションと関係がある。ワクチンを励行すれば減少傾向。
ヒト：毎日豚の肉・内臓に触れる機会がある職業では抗体価が上昇。
重篤な敗血症はごくまれだが，重症例の約90%に心内膜炎が認められ，
さらに，この患者の内9割近くが，経皮感染のリスクがある仕事に従事
していた。職業と関連して，男女比は3：1，平均年齢は46歳，7-10月
に発生し易い。
また，心内膜炎型の患者の素因として，アルコール多飲，ペニシリンアレ
ルギー，構造的弁膜疾患が挙げられる。
抗菌剤を服用していた場合発生しにくい。

感染の内容（部位，症状など）

すべての動物において，特に豚が感染している。
ヒトで傷口などの経皮感染。

1：軽度で限局性の皮膚型類丹毒

手指や腕の一部に痛みを伴う赤紫色の腫脹が2-7日認められる。
化膿等はなく，リンパ管炎やリンパ節炎を併発することもある。
2-3週間で自然治癒する。ロゼンガッハの紅斑，Whale finnger，
seal finnger，fish poisoningと呼ばれている。

2：重度で全身性の皮膚型類丹毒

進行性に全身に蔓延する。紫色の皮膚病変で，周囲との境界部は淡赤色を
呈し，水胞性の小嚢胞を形成。発熱，関節痛を伴う。自然治癒する。

3：敗血症型

心内膜炎を伴うことが多い。皮膚病変が先行することもある。
脾腫，血尿，まれに免疫寛容を示す。

*9のTable 2，3を参照

重篤性（死亡率，後遺症など）

ヒトの死亡率は38%で，他の細菌性心内膜炎に比べ約2倍ほど高い。

ペニシリン開発以前では，ほぼ100%に近かった。

心内膜炎を併発した場合，8割にうっ血性心不全が認められ，1/3の割合で心臓の弁の移植が必要となる。

治療後には，持続性の菌血症，心ブロック，化膿性心外膜炎，置換弁の裂開・閉塞，心内膜炎の再発もある。

治療（抗生物質など）

ペニシリン系が有効で，バンコマイシンに抵抗性がある。

ペニシリンアレルギーの患者には，セファロスポリン系が有効だが，交差反応の危険性もある。

感染源

広く自然界に分布している菌で，特に腐敗した有機物内，野生動物，家畜，鳥類，魚介類，昆虫等に分布し，これらの動物により土壌，食品，水が汚染され，間接的に感染源となる。

また，これらの生産に関わるもの（内臓，枝肉，スラリー等）もある。

豚が一番重要だが，豚を介さないでヒトから家畜に感染した例もある。

血清学的診断法

蛍光抗体法，ELISA，マウス接種試験，ゲル内沈降法によるserotype分類。

* 2, 3, 4を参照

病原体の分離法

sample：血液，皮膚

通性嫌気性グラム陽性無芽胞桿菌。

1%グルコース加液体・寒天培地，Woodの選択培地，BHIAなどで選択。

血液寒天培地で青みがかかった，透明な凸型smoothコロニー，大型で平らな，表面が粗造で不規則な辺縁のroughコロニーがある。

溶血性，運動性，カタラーゼ産生，硫化水素産生などで鑑別する。

ストレプトコッカスと誤り易く，コンタミとして排除しないこと。

* 9のtable 1を参照

食品・環境の汚染状況

各種動物の多種にわたって保菌され，これらの排泄物が環境を汚染。

自然界のいたるところに存在し，窒素産物が分解されるところならどこにでも分布。

腐敗した物質中で何ヵ月も生存し，感染力をもち，薫製・塩漬け・酢漬けでも長期間生存が可能。55℃，15分の蒸気加熱で死滅する。

豚丹毒に感染していた豚のソーセージを食して皮膚病変が認められた例もある。

ヒトで，動物や有機産物を扱う職業に従事している場合，発症件数が多い。

農場やと畜場からのスラリーからも検出された。

その他

豚だけでなく、家禽類も重要な感染源。

豚へのワクチンの強化と養豚場での衛生状態の改善の必要性。

特定のserotypeと臨床症状は関連しているが、単一のserotypeに対してのワクチンは無効となることもある。なぜなら、動物内でserotypeが変異、重複感染していたり、serotypeが混合感染しているという報告もあるからである。

*4を参照

職業と関連しているので、技術向上により動物と直接触れる機会を減らしたり、不貫通性の手袋の着用や頻繁な手洗いを奨励する。

獣医によるzoonosisの管理でなく、医師との連携を密にして、サーベイランスを行うことで、現状の維持・向上をはかる必要がある。

医学的な素因としてアルコールの濫用とペニシリンアレルギーを注意する。

rough型の方が毒性は強い。

豚丹毒菌は大動脈弁に親和性があるため、この場所に病変が多い。

症例報告

1：全身性ループスエリテマトーデスの女性（53歳）。

ステロイド療法を受けていた。豚とアヒルを飼育しており、アヒルに噛まれた一週間後全身の皮膚に多形性紅斑を発症。

*1を参照

2：木製のようじを誤飲し、S状結腸に穿孔した結果、腹膜炎となり豚丹毒菌が分離された男性（61歳）。動物とは関連のない職業だが、アルコール中毒とペニシリンアレルギーをもつ。

*6を参照

3：48歳の長期のアルコール中毒の男性。以前に大工と労夫を経験。

重篤な心内膜炎で弁膜を交換。感染源は不明。

*7を参照

4：何千羽のウズラに豚丹毒菌が原因の甚急性の敗血症による大量死。

ウズラ加工工場の作業員も類丹毒の症状が認められた。

ウズラにおいては、工場敷地内のナマズを調理したヒトが感染源と考えられた。また、ヒトにおいては処理したウズラと思われた。

抗生物質を服用していたヒトは発症しなかった。

*11を参照

カッコ内の数字および*内の数字は目次の番号を示す。

	1	2	3	4	5	
a	タイトル	Long-term sequelae to foodborne disease.	Johne's disease;a hidden threat.	Mycobacterium paratuberculosis;a potential food-borne pathogen?	On the etiology of Crohn disease.	Phage infection,transfection and transformation of Mycobacterium avium complex and Mycobacterium
b	著者	McDowell RM, et al.	Stabel JR.	Collis MT.	Mishina D,et al.	Foley-Thomas EM,et al.
c	誌名, 巻, ページ, 年	Rev Sci Tech,Off.int.Epiz.1997 Aug;16(2):337-41.Review.	J Dairy Sci.81(1):283-288,1998	J Dairy Sci.1997 Dec;80(12):3445-8.Review.	Proc Natl Acad Sci USA.1996 Sep 3,93(18):9816-20.	Microbiology.1995 May;141(pt5):1173-81.
d	対象感染症	①Reactive arthritis ② Guillain-Barresyndrome③ Crohn's disease	ヨーネ病	牛のヨーネ病, ヒトのクロウ ン病	クロウ ン病(CD)	非定型抗酸菌症, ヨーネ病
e	分野	疫学(食品媒介感染の後遺症による経済的損失)	その他(review)	疫学	病理・その他(RT-PCR)	遺伝子操作技術
f	対象	ヒト	動物(ヒトのクロウ ン病との 関連性)	ヒト, 動物(主に搾乳牛)	ヒト	細菌
g	背景(国, 年など)	米国			米国(2つの病院からの) サイトキリンの2研究材料 例を使用	
h	疾病の頻度	①サルモネラ症罹患後十 数%の割合②記載なし③ 原因及び頻度は未だ未解 明	米国では, 乳・肉牛の1.6% に罹患(とちく場調査)	動物;搾乳牛は, 5~10% が感染(感染動物の中で 最高), その他肉牛, 羊, 山羊, 鹿, ヘラジカ, アンテ ロープ, camelidsにも感 染。 ヒト;搾乳従事者は 33%が感染。クロウ ン病患者のおおよそ半分が M.pに感染。	RNA(腸粘膜)より, CD8 例。コントロール4例(潰瘍 性大腸炎:2例, 結腸ガン: 2例)	
i	感染の内容(症状, 部位など)	①おもに末梢関節炎(時に 膝関節), 結膜炎②神経症 状(麻痺, 全身の疼痛, 筋 肉の虚脱, 末梢知覚障害) ③慢性肉芽腫性腸炎	ヒトのクロウ ン病とヨーネ病 の病変が類似, IS900DNA を用いた調査で, クロウ ン病患者の腸管から M.paratuberculosisDNAの 存在を証明	別紙(3-i)	2臨床型(環孔形成性, 閉 塞性)腸の慢性肉芽腫性 疾患	
j	重篤性(死亡率, 後遺症など)	①慢性化のおそれ有り② 死亡率8%程。変たきりや 歩行障害を生じる可能性 あり③記載無し				
k	治療(抗生物質など)		家畜では各種抗生物質が あるが, 効率が悪く不経 済。			
l	感染源	汚染食品が関係している のでは?	罹患牛の糞中の菌が牛体 及び環境を汚染	別紙(3-l)	不明(バク結核菌かもしれ ない)	
m	血清学的診断法		AGID, CF, ELISA	牛;ELISA		
n	病原体の分離方法	③患部からの M.paratuberculosis分離は PCRで可能。	菌の培養, PCR		RT-PCR	
o	食品, 環境の汚染 状況	①②記載無し③ M.paratuberculosisについ て, 米国の乳牛の5~1 0%が感染している。	英国の研究者は市販の牛 乳からM.p DNAを証明し た。PCR陽性牛乳18例中 9例, PCR陰性牛乳36例 中6例が培養によりヨー ネ菌陽性を示した。法的な殺 菌処理牛乳では, M.pを 完全に殺菌できない可能 性を示唆。一方, 他の研究 者は, 牛乳の実験室規模 での殺菌(72℃for15s)に ついての調査で, ヨーネ菌 を含む全ての菌を殺菌でき ると報告。	別紙(3-o)		
p	その他, 本感染症 の危害評価に關する 事項	サルモネラやキャンピロバ クター感染によって長期後 遺症が誘発されることがあ り, その人的被害及び経済 的損失はそれらの菌によ る急性症に劣らず大きい。 クロウ ン病を引き起こすの は, M.pの可能性がある。 もし因果関係が立証された 場合には, 現在のヨーネ病 の管理体制を大幅に見直 す必要が生じる。	ヨーネ病の原因菌がヒトの クロウ ン病患者の腸炎部 位から分離されている。ま た, 市販の牛乳からM.p DNAが証明された。これら の事から, 今後は, ヨー ネ病のヒトへの感染の可能 性(zoonotic agent)の調査 と乳製品の完全な殺菌法 の研究が必要。	別紙(3-p)	CD8例と潰瘍性大腸炎例 に, M.paratuberculosisの RNAが含まれていた。	

	6	7	8	9	10
a タイトル	Treatment of Mycobacterium paratuberculosis infection in ruminants.	Experimental disease in young chickens induced by a Mycobacterium paratuberculosis isolate from a patient with Crohn's disease.	Intestinal multiplication of Mycobacterium paratuberculosis in athymic nude gnotobiotic mice.	Relationship between M.avium,M.paratuberculosis and mycobacteria associated with Croh's disease.	Identification and control of paratuberculosis in a large goat herd.
b 著者	St-Jean G,et al.	Van Kruiningen HJ,et al.	Hamilton HL,et al.	Thorel MF.	Gezon HM,et al.
c 誌名,巻,ページ,年	Vet Clin North Am Food Anim Pract.1991 Nov;7(3):793-804.Review.	Can J Vet Res.1991 Apr;55(2):199-202	Infect immun.1989 Jan;57(1):225-30.	Ann Rech Vet.1989;20(4):417-29.Review.	Am J Vet Res.1998 Nov;49(11):1817-23.
d 対象感染症	バラ結核菌感染症(ヨーネ病)	鶏のバラ結核菌感染症(牛のヨーネ病,ヒトのクローン病)	バラ結核菌感染症(ヨーネ病)	ヨーネ病,クローン病,鳥型結核	バラ結核菌感染症(ヨーネ病)
e 分野	その他(総説;治療)	病理,実験感染	実験感染	症例	疫学,その他(疾病撲滅)
f 対象	動物(反芻動物)	動物(鶏)	動物(ヌードマウス)	ヒト,動物(反芻動物,モリバト)	動物(ヤギ)
g 背景(国,年など)	米国で1983年にドル1.5billionの損害				米国,1974年頃から1984年
h 疾病の頻度	1.6%(2.9%:乳牛,0.8%:肉牛)乳牛と雄に多い。4ヶ月以下の若牛に危険度が高い。				1977年13.2%(27/204頭)-1985年0%(108頭中)
i 感染の内容(症状,部位など)	慢性消耗性疾患。下痢発症まで臨床的に診断がしにくい。2~4歳で発症	別紙(7-i)	別紙(8-i)	M.pは、反芻動物の腸粘膜に特異的に増殖。牛では慢性の下痢と痩そうを特徴とする。クローン病は、回腸末端に肉芽腫を形成。ヒトに慢性の下痢と腸炎を起こし、この点で牛のヨーネ病の場合と類似している。	主に後部回腸に病変が見られたが、進行したものは、腸,肝,脾,肺にも見られた。
j 重篤性(死亡率,後遺症など)				M.pに羊とヤギが感染した場合、単純カタル性腸炎を起こすが、もし下痢が進行すれば、2,3日~数週間死亡する。	
k 治療(抗生物質など)	化学療法として、Isoniazid,Rifampin,Clofazimine,Dapsone,Aminoglycosides,Ethambutol+その他の薬法の可能性		実用的でない(経済性を考慮)	M.pはたいいての抗生物質に耐性がある。	イソニアシド,リファンピン,エタンブールを試みたが無効であった。
l 感染源	Mycobacterium paratuberculosis(下痢便中)			M.pは自然下で汚染された場所での経口摂取。子牛では病牛の糞で汚染されたミルクからの経口摂取。	
m 血清学的診断法				ELISA	寒天ゲル免疫拡散法
n 病原体の分離方法			別紙(8-n)	M.p,クローン病のマイクロバクテリウム共にマイコバクテリウム増殖培地37℃でゆっくり発育。	糞便及び組織からの細菌分離
o 食品,環境の汚染状況	原因菌による環境汚染。牛乳,食肉への汚染の恐れ				
p その他,本感染症の危害評価に関する事項	治療の可能性;伴侶動物(コンパニオンアニマル),経済的価値動物,受精卵移植関係についての薬投与		従来,自然界におけるバラ結核菌の宿主は、概ね反芻動物に限られるとされていた。しかしながら、ここ数年、慢性腸炎に罹患した研究用の霊長類やクローン病患者から、バラ結核菌が分離されている。(クローン病は、ヒトの慢性限局性腸炎を起こす疾患で、臨床症状及び病理組織学的所見がヨーネ病と類似している。)	クローン病の患者から分離されたマイコバクテリウムは、培養上、生物学的性状がとも似ていた。M.pが人間にとっても病原体となり得るのではないかとということが示唆された。	年4回の寒天ゲル免疫拡散法,半年毎の糞便検査,毎月の体重測定により診断し,患者及びその疑いのあるヤギの隔離,安楽死処分の迅速な対応により,1984年からはヨーネ病フリーの群になった。

(3-i) (動物) 牛のパラ結核病(ヨーネ病)

原因 : M.paratuberculosis

感染部位: 回腸末端

感染時期: ほとんどが子牛の時期に感染

2~3年の長期の潜伏期間を経た後で発症する

症状 : 急激な体重の低下, 3日以上の下痢, 治療に対する無反応, 発熱はなし, 食欲不振

(ヒ) クロウン病

原因 : 不明

現在 M.paratuberculosis がクロウン病の原因として調査されている

症状 : 回腸の慢性肉芽腫性炎

牛のパラ結核病(ヨーネ病)と組織病理学的にかなり類似

(3-l)

1. 感染の方法について

(動物間) 感染動物の糞便

(ヒト) 感染牛から生産された未加工製品(主に牛乳)

2. 原因菌について

- ・ ヒト由来分離株は, 遺伝的に牛由来分離株と同一
- ・ ヒト由来分離株は, 子ヤギに経口接種したときにヨーネ病を発症させる
- ・ PCR法により, クロウン病患者とコントロール患者のリンパ節を調べたところ, クロウン病患者がコントロール患者に比べかなり高い割合で M.paratuberculosis 陽性を示した
- ・ M.paratuberculosis が低温殺菌時間と標準温度の指標菌の1つである M.bovis よりも熱抵抗性が高かった。その理由として, M.paratuberculosis は菌同士が集塊を形成する性質があることが考えられている。

(3-o)

1. M.paratuberculosis に対するHTST殺菌効果

- ・ 10^4 /ml の M.paratuberculosis を加えた生乳の実験では, 71.7°C , 15 秒の温浴で, 3~100%の M.paratuberculosis が殺菌されなかった

従って, 生乳中で仮死状態の M.paratuberculosis は, 十分な数($>10^3$ /ml)が存在すればHTSTでは生き残る可能性がある

2. 商品用に処理された牛乳の M.paratuberculosis 汚染調査について

- ・ 小売店の牛乳312検体(全体の7%にあたる)のうち, 22検体がPCR法で M.paratuberculosis 陽性であった
- ・ 同時に生菌と死菌の識別のために行われた9検体の培養検査では, 陽性を示す検体が存在した

(3-p)

1. *M.paratuberculosis* が一般の食品に存在する可能性のある病原微生物に比べ熱抵抗性が高いことから、H
TST殺菌を耐えることができるかどうかの問題は今後研究を必要とするところである

そのためには、

- ① 生乳内の *M.paratuberculosis* の熱死曲線とD値
- ② 生乳1mlあたりの *M.paratuberculosis*

が定義される必要がある

これらにより、安全性を保證するための猶予(safety margin)を持った殺菌方法が製造工程に組み入れられなければならない

2. *M.paratuberculosis* は乳牛以外にも感染することがわかっているため、牛乳に限らず肉牛、羊、山羊からのチーズ、肉なども研究する必要がある

3. *M.paratuberculosis* free の食品を確保するためには、*M.paratuberculosis* free の動物だけから未加工製品を生産する事が最も経済的な手段である

そのため、アメリカのいくつかの州では、*M.paratuberculosis* の検定計画が実施されており、国でもパラ結核病検定計画が提案されている

検定計画:①と②の年次テストに基づいている

- ① 全ての成牛の糞便標本の培養検査
- ② 全ての成牛のELISAによる血清抗体価の測定

(7-i)

1. 対象動物: 2週齢のレグホンコーチン雛(24羽)
2. 接種材料及び方法
 - 1) 接種菌株: クローン病患者由来 M.p 分離株(リンダ株)
 - 2) 投与量 ; 10^7 /ml, 1 ml/羽
 - 3) 投与方法: 経口, 腹腔内, 心臓内, 未接種(接種鶏と接触して飼育)各6羽
3. 病理組織学的試験
 - 1) 期間: 各投与群鶏を2週間隔で剖検, 試験は接種後9週間で終了
 - 2) 対象: 腸管系リンパ組織(パイエル板, 盲腸扁桃, 盲腸底リンパ小胞, ファブリキウス囊), 胸腹腔内臓器
 - 3) 染色法: HE 染色, チールネルゼン染色, 酵素抗体法

4. 結果

各投与群において, 肉芽腫性病変形成が認められた

以上より, 本論文の実験感染における結果をまとめると次のとおりである

- ・鶏は M.p に対し感受性がある
- ・M.p が肺や肝臓に移行すると, 多数の肉芽腫性病変を形成する
- ・心臓内接種群における心臓周囲炎の見られた個体では, マクロファージ, 抗酸菌, 巨細胞を含む集合体を認めた
- ・腹腔内投与群で発症した2羽は, 腸管系のリンパ組織で病変が形成されていることから, M.p の侵入門戸はパイエル板であり, また, M.p が腸管系のリンパ組織を拠点していると考えられる

この結果は, Larsen と Moon の, 牛由来菌株を用いた実験の結果とほぼ一致する(References11)

(8-i)

クローン病患者由来のパラ結核菌(Linda株; ATCC43015)をマウスの胃内に接種し、感染実験を行った。
 実験に用いたマウスは、遺伝子タイプがnu/nu即ち胸腺欠損のものと、nu/+即ち胸腺非欠損(正常)のものである。
 また、各々、無菌(germ-free)のものと、保有する細菌が明らかな(flora-defined)のものを作成し、実験に供した。
 nu/+マウスでは、一過性の腸管感染は成立したが、結局のところ、パラ結核菌の増殖は認められなかった。
 nu/nuマウスでは、腸管1グラムあたり10の8乗オーダーでパラ結核菌を検出した。
 剖検の結果、抗酸菌および肉芽腫は、nu/nuマウスの腸粘膜及び肝臓に認められたが、nu/+マウスには認められなかった。
 無菌のものと保有する細菌が明らかなものとの間に差はなかった。

これらの知見より、細胞性免疫システムが正常に機能することが、パラ結核菌の腸管内増殖の抑制に重要であることが示唆され、また、反芻動物のヨーネ病や抗酸菌の関与するヒトの腸炎を伴う疾病の病因を解明する上で、有用な知見であると考えられる。

*ヒトの腸炎を伴う疾病例:クローン病、エイズ患者に見られるミコバクテリウム アビウム・イントラセルラーレ感染による腸炎

(8-n)

1. 材料

マウスの臓器(胃、盲腸、回腸、結腸)、糞便

2. 方法

[臓器]

- 1) 0.05%Tween80(5ml)を加えホモジナイズ
- 2) 0.5%Tween80により段階希釈
- 3) Middlebrook7H10 寒天培地(MiddlebrookOADC 選択剤, マイコバクチンJ, 0.05%Tween80 添加)に接種
- 4) 接種した平板を磁気テープでシール
- 5) 37°Cで4~6週間培養
- 6) 培養後、コロニーに対して、抗酸菌染色及びグラム染色を施し、ミコバクテリウム属の確認

[糞便]

パラ結核菌投与後、連続して14日間糞便を採取し、その後1週間の間隔を置き、これを6ヶ月間繰り返す。

- 1) 0.05%Tween80(1ml)を加えホモジナイズ
- 2) 前述と同じ処方の Middlebrook7H10 寒天培地に接種し培養

タイトル	食品媒介疾患に由来する長期にわたる後遺症
著者	R. M. McDowell & M. D. McElvaine
誌名、巻、ページ、年	Rev. sci. tech. Off. int. Epiz. 1997, 16 (2), 337-341
対象感染症	① Reactive arthritis ② Guillain-Barré syndrome ③ Crohn's disease
分野	疫学 食品媒介疾患の後遺症による経済的損失
対象	ヒト
背景 (国、年等)	アメリカ
疾病の頻度	①サルモネラ症罹患後十数%の割合 ②記載なし ③原因及び頻度は未だ未説明
感染の内容	①おもに末梢関節炎 (時に膝関節)、結膜炎 ②神経症状 (麻痺、全身の疼痛、筋肉の虚脱、末梢知覚障害) ③慢性肉芽腫性腸炎
危篤性 (死亡率、後遺症等)	①慢性化の恐れあり ②死亡率8%程 寝たきりや歩行障害を生じる可能性あり ③記載なし
治療 (抗生物質等)	記載なし
感染源	汚染食品が関係しているのでは?
血清学的診断	記載なし
病原体の分離法	③患部からのM. paratuberculosis分離は PCRで可能
食品・環境の汚染状況	①②記載なし ③M. paratuberculosisに ついて、アメリカの乳牛の5~10%が感染している。
その他、本感染症の 危害評価に関する事項	サルモネラやキャンピロバクター感染によって長期後遺症が誘発されることがあり、その人的被害及び経済的損失はそれらの菌による急性症に劣らず大きい。 クローン病を引き起こすのはM. paratuberculosisの可能性がある。もし因果関係が立証された場合には、現在のヨーネ病の管理体制を大幅に見直す必要が生じる。

タイトル	Johne's Disease: A Hidden Threat
著者	Stabel J. R.
誌名、巻、ページ、年	J Dairy Sci. 81 (1): 283-288, 1998
対象感染症	ヨーネ病
分野	症例・疫学・病理・実験感染・ <u>その他</u> (review)
対象	ヒト・ <u>動物</u> (ヒトのクローン病との関連性)
背景 (国、年など)	
疾病の頻度	米国では、乳・肉牛の1.6%に罹患 (と畜場調査)
感染の内容 (部位、症状など)	ヒトのクローン病とヨーネ病の病変が類似。IS900 DNAを用いた調査で、クローン病患者の腸管から paratuberculosis DNA の存在を証明
重篤性 (死亡率、後遺症など)	
治療 (抗生物質など)	家畜では各種抗生物質があるが、効率が悪く不経済。
感染源	罹患牛の糞中の菌が牛体及び環境を汚染
血清学的診断法	AGID CF ELISA
病原体の分離法	糞の培養 PCR
食品・環境の汚染状況	英国の研究者は市販の牛乳から <i>M. paratuberculosis</i> DNA を証明した。PCR陽性牛乳18例中9例、PCR陰性牛乳36例中6例が培養によりヨーネ菌陽性を示した。法的な殺菌処理牛乳では <i>M. paratuberculosis</i> を完全に殺菌出来ない可能性を示唆。一方、他の研究者は、牛乳の実験室規模での殺菌 (72°C for 15s) についての調査で、ヨーネ菌を含む全ての菌を殺菌出来ると報告。
その他、本感染症の危害 評価に関する事項	ヨーネ病の原因菌がヒトのクローン病患者の腸炎部位から分離されている。又、市販の牛乳から <i>M. paratuberculosis</i> DNA が証明された。これらの事等から、今後は、ヨーネ病のヒトへの感染の可能性 (zoonotic agent) の調査と乳製品の完全な殺菌法の研究が必要。

タイトル	Experimental Disease in Young Chickens Induced by a <i>Mycobacterium paratuberculosis</i> Isolate from a Patient with Crohn's Disease クローン病患者から分離された <i>M.paratuberculosis</i> により引き起こされた若齢鶏の実験的疾患
著者	H.J.Van Kruinigen, B.Ruiz and L.Gumprecht
誌名, 巻, ページ, 年	Can J Vet Res 1991; 55: 199-202
対象感染症	鶏の <i>Mycobacterium paratuberculosis</i> (以下 M.p) 感染症 (牛のヨーネ病, ヒトのクローン病)
分野	病理・実験感染
対象	動物 (鶏)
背景 (国, 年など)	
疾病の頻度	
感染の内容 (症状, 部位など)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 対象動物: 2週齢のレグホン-コーチン雑 (24羽) 2. 接種材料及び方法 <ol style="list-style-type: none"> 1) 接種菌株; クローン病患者由来 M.p 分離株 (リンダ株) 2) 投与量 ; 10^7/ml, 1 ml/羽 3) 投与方法; 経口, 腹腔内, 心臓内, 未接種 (接種鶏と接触して飼育) 各6羽 心臓内接種のうち, 1羽は接種直後に死亡 3. 病理組織学的試験 <ol style="list-style-type: none"> 1) 期間; 各投与群鶏を2週間隔で剖検, 試験は接種後9週間で終了 2) 対象; 腸管系リンパ組織 (パイエル板, 盲腸扁桃, 盲腸底リンパ小胞, ファブリキウス嚢), 胸腹腔内臓器 3) 染色法; H-E 染色, チールネルゼン染色, 酵素抗体法 4. 結果 各投与群において, 肉芽腫性病変形成が認められた (詳細別表) 以上より, 本論文の実験感染における結果をまとめると次の通りである <ul style="list-style-type: none"> ・ 鶏は M.p に対し感受性がある ・ M.p が肺や肝臓に移行すると, 多数の肉芽腫性病変を形成する ・ 心臓内接種群における心臓周囲炎の見られた個体では, マクロファージ, 抗酸菌, 巨細胞を含む集合体を認めた ・ 腹腔内投与群で発症した2羽は, 腸管系のリンパ組織で病変が形成されていることから, M.p の侵入門戸はパイエル板であり, また, M.p が腸管系のリンパ組織を拠点としていると考えられる ・ この結果は, Larsen と Moon の, 牛由来菌株を用いた実験の結果とほぼ一致する (References11)
重篤性 (死亡率, 後遺症など)	
治療 (抗生物質など)	
感染源	
血清学的診断法	
病原体の分離法	
食品・環境の汚染状況	
その他, 本感染症の危害評価に関する事項	

各投与形態における肉芽腫性病変形成の相違

投与形態	発症羽数	発症部位 (羽数)	病変の現れ方 (*)	菌体の有無	肉芽腫性病変の病理組織学的所見
経口投与	2 / 6	ファブリキウス囊, 盲腸扁桃 (2)	単独	(-)	6 ~ 12 のマクロファージとリンパ球の混在または, 周囲をリンパ球により取り囲まれた小集合または, 中心は 6 ~ 12 の緻密な類上皮細胞で, 周囲はリンパ球で取り囲まれており, 境界明瞭な小集合
腹腔内投与	6 / 6	肉芽腫性腹膜炎 (4)		(-)	同上
		盲腸扁桃, 盲腸底リンパ小胞 (1)	単独	(+)	
		肺 (2)	単独	(-)	
心臓内投与	3 / 5	肝臓 (2)	複数	(+)	同上
		肺 (1)	複数	(+)	
		肝臓及び胆嚢 (1)	単独	(+)	
コントロール	0 / 6	肉芽腫性心臓周囲炎 (1)		(+)	マクロファージ, 抗酸菌, 巨細胞を含む大きな集合体

* 単独 = solitary, 複数 = multiple

各投与形態における肉芽腫性病変形成の相違

投与形態	発症羽数	発症部位 (羽数)	病変の現れ方 (*)	菌体の有無	肉芽腫性病変の病理組織学的所見
経口投与	2/6	ラアゾリキウス囊, 盲腸扁桃 (2)	単独	(-)	6~12のマクロファージとリンパ球の混在または, 周囲をリンパ球により取り囲まれた小集合または, 中心は6~12の緻密な類上皮細胞で, 周囲はリンパ球で取り囲まれており, 境界明瞭な小集合
腹腔内投与	6/6	肉芽腫性腹膜炎 (4)		(-)	同上
		盲腸扁桃, 盲腸底リンパ小胞 (1)	単独	(+)	
		肺 (2)	単独	(-)	
		肝臓 (2)	複数	(+)	
心臓内投与	3/5	肺 (1)	複数	(+)	同上
		肝臓及び胆嚢 (1)	単独	(+)	
		肉芽腫性心臓周囲炎 (1)		(+)	
コントロール	0/6				マクロファージ, 抗酸菌, 巨細胞を含む大きな集合体

* 単独=solitary, 複数=multiple

タイトル	Relationship between mycobacterium avium, M. Paratuberculosis and mycobacteria associated with Crohn's disease
著者	M. F. Thorel
誌名、巻、ページ、年	Ann. Rech. Vet (1989) 20. 417-429.
対象感染症	ヨーネ病、クローン病、鳥型結核
分野	(症例)・疫学・病理・実験感染・その他 ()
対象	(ヒト) ・ (動物) (反すう動物, モリバト)
背景 (国、年など)	
疾病の頻度*	
感染の内容* (部位、症状など)	M. paratuberculosis は、反すう動物の腸粘膜に特異的に増殖。牛では慢性の下痢と貧血を特徴とする。クローン病は、回腸末末端に肉芽腫を形成。人に慢性の下痢と腸炎を伴い、この点で牛のヨーネ病の場合と類似している。
重篤性* (死亡率、後遺症など)	M. paratuberculosis に羊とヤギが感染した場合、単純カタル性腸炎を伴すが、もし、下痢が進行すれば、2,3日~数週間内で死亡する。
治療 (抗生物質など)	M. paratuberculosis は たいしての抗生物質に対する性がある。
感染源*	M. paratuberculosis は 自然下で汚染された場所での糞の摂取、子牛では、病牛の糞で汚染されたミルクからの糞の摂取。
血清学的診断法	ELISA
病原体の分離法	M. paratuberculosis, クローン病のマイコバクテリウム共にマイコバクテリン添加10ml培養地 37°C でゆっくり培養。
食品・環境の汚染状況*	
その他、本感染症の危害評価に関する事項*	クローン病の患者から分離されたマイコバクテリウムは M. paratuberculosis と培養上、生学的性状がともに似ていた。 M. paratuberculosis が人間にとっても病原体となり得るのではないかということが示唆された。

*: できる限り詳細に記入し、スペースが足りない場合は別紙を用いてもよい。

1. 分野

Q熱 *丸数字は文献の番号です。

症例：①、③、⑤、⑧

疫学：②、④、⑦、⑩、⑫、⑬

実験感染：⑥

ワクチン：⑨

総説：⑪

2. 対象

ヒト：①、②、④、⑤、⑧

ウシ：⑦、⑨、⑫

イヌ、ネコ、ウシ、ウマ：⑩

ヒツジ、ウシ、ヤギ、ネコ、イヌ：⑬

BALB/c マウス 10～12 g 雌：⑥

3. 背景（国、年など）

①英国。患者は9年間食肉処理工場で働いていて8年前からとちく場でと体や内蔵の運搬係を始めた26歳男性。以前に大病をしたこともなく、手や腕に時々切り傷や擦り傷をした。ペット、家畜、肝臓毒性物質を扱うような趣味はなかった。とちく場では日に数千の羊と豚が処理され、多い日には3,000～4,000のヒツジの肝臓を包装前に色々な部門へ分別していた。肝臓の外側の余分な脂肪や組織をトリミングし冷蔵包装部門等へ行くトレイに置くことが仕事で、オーバーオールを着、エプロンと鎖入り手袋を左手にしていた。右手は素手でマスクはしていなかった。

②オーストラリア（ブリスベーン）、1968～1977、とちく場従事者。

③オーストラリア（クインズランド）、1964、食肉処理場従事者、162人。

④英国、農夫（畜産従事者）、385人。

⑤英国、1989年4月、147人発症。

⑥カナダ（ノバスコシア）では急性Q熱では肺炎しか見られないのにフラン

スでは肝炎 61.9 %、肺炎 45 %なので、感染経路による差ではないかと考え、腹腔内注射と鼻腔投与を行った。

⑦ジンバブエ、ウシ 274 頭。

⑧イスラエル、28才妊娠 22 週目の女性。

⑨西ドイツ。

⑩米国、1973.2 ~ 1975.12、カリフォルニア大獣医学部に来た患畜（イヌ 724、ネコ 80、ウシ 28、ウマ 121）と野犬 316 匹。

⑪米国（カリフォルニア）、1972 ~ 1973、17 地域 20 牧場のホルスタイン 2,686 頭

⑫カナダ（ノバスコシア）、1982 と 1983、ヒツジ 329 頭、ウシ 214 頭、ヤギ 29 頭、ネコ 216 匹、イヌ 447 匹。

4. 疾病の頻度

② 10 年間に 106 人の感染者を見つけた。そのうち 46 人は 1969 年の 3 月から 12 月に集中したもので陽性率は 7.9 %だったが、その 1 年をのぞいて統計処理すると年平均 1 %で季節的な変化はない。1977 年に新しく雇われた 166 人中 139 人の血清提供を受けた。12 ヶ月以下の経験年数だったが、22 人が抗体陽性であった。抗体陽性率の高い部署はウシと殺解体室（4/6）、ウシ脱骨室（3/8）、貯蔵室（2/7）、夜間清掃係（4/26）であった。

③ 162 人の血清検査の結果 32.7 %（53 人）が陽性であった。このとちく場では過去 12 年間 Q 熱はなかったと食肉検査員は言っている。陽性率が高いほうから言うとメンテナンス係が 50 %（5/10）、と殺解体係が 47.6 %（10/21）、鶏担当が 41.8 %（28/67）の順であった。脱骨係は 25 %（4/16）、肉の包装係はたった 3.7 %（1/27）であった。

④ 畜産従事者の抗体陽性率 27.3 %（105/385）、対照（B 型肝炎患者 163 人、警官 232 人）の 43/395 に対し有為に高い（ χ^2 検定、RR=2.51; 95% CI 1.81 ~ 3.47; P<0.01）。性別（男 28.1 %、女 25.0 %）、年齢（陽性者の平均 44.6 才、陰性者の平均 44.5 才）による差はない。主に毎日乳牛牧場で働いたり生活している人の抗体陽性率は 48/133 で有為に高い（RR=1.59; 95% CI 1.15 ~

2.19;P<0.01) が、他の形態の農場で働く人のリスクは高くない。他の分野の職業にも従事している者に比べ常時雇われている人は抗体陽性率が 8/16 で有為に高い (RR=1.90 ; 95%CI 1.13-3.20;P<0.05)。パートタイム労働者よりフルタイム従事者のほうが 100/334 で有為に高い (RR=3.05 ; 95%CI 1.31-7.13;P<0.01)。牛の出産に立ち会った人では 80/255 (RR=1.63;95%CI 1.10-2.42;P<0.05) で、胎盤等を扱った人は 72/228 (RR=1.45;P<0.05) で抗体価が高かった。ヤギを扱っている人では抗体陽性率が 1/19 で低かった (RR=0.19;95%CI 0.03-1.26;P<0.05)。

⑤ 1989 年 4 月の第二週に 147 人が発症したが、患者の 85 % が男で 88% が労働人口 (16 ~ 65 才)。

⑦ 7 つの農場の 274 頭の乳牛中 39 % (106 頭) が 40 倍以上の抗体価。

⑨ 最近の血液疫学調査によると人の *Coxiella burnetii* の抗体価上昇が報告されているが、ここ 20 年以上ものあいだ発症者の増加はなく一定のレベルを保っている。

⑩ 抗体陽性率は 49 % (601/1,269) だったが、その内訳は野犬 66 % (208/316)、患犬 48 % (72/346)、ウシ 32 % (9/28)、ウマ 26 % (31/121)、ネコ 9 % (7/80)。地理的に山側、海岸、中央の溪谷、南部の 4 つに分けたが統計的な差はなかった。陽性畜 601 頭中抗体価が 4 倍のものが 406 頭 (68 %)、8 倍が 24 %、16 倍以上が 8 % であった。ウシ、ウマ、ネコでは性別・年齢による差はなかったが、患犬では雄が 52 %、雌が 44 % 陽性で統計的に有為であった (P<0.05)。イヌでは小型、中型、大型犬で差はなかった。ネコではシャム猫が 19 %、雑種が 7 %。ウシではホルスタイン 30 %、ヘレフォード 25 %。ウマではサラブレッド 18 %、アラブ 33 %、雑種 42 %、クォーター 21 % が陽性だったが、この 4 種の間では統計的な差はなかった (P>0.05)。

⑫ 全体では 82 % のウシの血清が 4 倍以上の抗体価を示したが、サンジュアキン溪谷と南カリフォルニアでは 100 %、91% と高かった。1,634 頭の乳清では 51 % (828 頭) が陽性だったが、最も多い地域は南カリフォルニアで 71 % (163/230)、低いのは中央海岸部で 44 % (357/808) であった。血清が陽

性であったウシの乳清は普通陽性であったが、乳清のほうが抗体価が低く 1/4 以下になったこともある。840 頭の乳の菌検索をしたところ 23 % から *C.burneti* を分離した。南カリフォルニアが 62 % と最も多かった。血清抗体価が 512 以上の慢性感染牛の乳からも菌分離ができた。6 ヶ月後と 13 ヶ月後に再検査したところ A 牧場で 8 頭中 1 頭、B 牧場で 15 頭中 3 頭が陽性となった。乳清の抗体価が 2 倍以下で乳中の菌も陰性であった S 牧場の数頭の牛が 6 ヶ月後に菌を検出し乳清の抗体価も急上昇した。A 牧場の 24 頭の粉乳にする直前の加工乳を検査したところ 92 % が抗体陽性で 12 % から菌が分離された。J 牧場 50 頭の乳腺分泌物の 70 % が抗体陽性。6 頭の胎盤を検査したところ 2 頭から菌を分離した。1,475 頭の子牛若牛の内 34 % (496 頭) が血清抗体陽性だったが、そのうち南カリフォルニアでは 96 % (227/242) 中央海岸では 12 % が抗体陽性であった。

- ⑬ 過去 4 年の間にノバスコシアでは肺炎を示した 45 人と心内膜炎となった 5 人の Q 熱患者を見た。18 の地方のうち 16 地方から 997 人の血清提供を受けたところ 11.8 % が抗体陽性であった。ヒツジ：phase I 陰性、phase II 6.7 %、ウシ：phase I 24.2 %、phase II 23.8 %、ヤギ：phase I 3.5 %、phase II 7.0 %、ネコ：phase I 6.0 %、phase II 24.1 %、イヌは全て陰性。ウシの phase I では 15 頭が 4,096 倍以上だったのに、phase II では 4,096 倍以上となったのがたった 2 頭であった。

5. 感染の内容 (部位、症状など)

- ① 食欲不振、吐き気、頭痛、発熱のほか、γ-グルタミントランスフェラーゼの値が 83i.u./L に上昇した。3 週間以上かかって *Coxiella burnetii* の phase II への特異抗体が 10 単位から 320 単位へ上昇し、2 週間はこのレベルを保っていた。
- ③ 目の後ろあたりの前頭部の痛み、震え、発汗、背中の痛み、全身の筋肉痛、吐き気、嘔吐があった。呼吸器系疾患は滅多になかったが、黄疸を示したのが 1 例あった。
- ⑤ 発熱 99 %、体重減少 (最高 7 kg) 82 %、頭痛 68 %、息切れ 64%、筋肉痛 54

％、咳 51％、胸痛 45％、関節痛 27％、神経症状（幻覚 8名、失語症 6名、三叉神経痛 3名、複視、構音障害、視野欠損） 23％、鼻風邪 16％。胃腸症状はまれであった。

⑥ 全てのマウスが皮毛を逆立て不活発になった。腹腔内投与した全てのマウスが肝・脾腫大と間質性肺炎になった。鼻腔投与のものはほとんど肝・脾は正常だったが肺炎はあった。全ての肺からは病原体が分離できなかった。腹腔投与では phase II 抗原に対して 50～800 倍の抗体価を示したが、鼻腔投与では 8 倍以下の抗体価しか示さなかった。

⑧ 穏やかな痰を伴わない咳、関節痛、軽度の脾腫。体温は毎日少しずつ上昇し 39.5℃にまでなった。子供（体重 1,300g 男子）は逆子だったので 30 週目に帝王切開したが、早産による呼吸困難以外の症状はなかった。

⑪ サルでは呼吸器疾患、肝脾障害というヒトと同じ症状を呈する。家畜では呼吸器、心臓の障害や肝臓に限定された症状はなく、乳腺、子宮、胎盤が最も感受性が高い。乳腺の慢性的感染では乳の中に病原体が常に出るということであるが、いくら菌が増殖しても病理的な変化は普通限局される。ウシ、ヒツジ、ヤギの不妊症により 5～15％の損失をしていると見ている。ヒトでは無症状の場合が多いが、発熱するときは 2～4 日以内に 40℃になり長く続き、倦怠感、食欲不振、筋肉痛、衰弱、疲労、震え、発汗、発疹、激しい延髄の後の痛みを伴う。1～2 週間で穏やかになるが時には 6 週間続く。肝腫大、脾腫大、肺炎、気管支炎、乾いた咳、のどの痛み、時には胃腸症状もある。敗血症は発熱の最初の頃に起こり、尿、唾液、乳、胎盤から菌が分離される。Q 熱では慢性急性ともに肝炎を起こす。心内膜炎は大動脈から僧房弁に現れ、発熱、心不全、肝腫大、脾腫大、紫斑、心悸亢進、塞栓症を示す。患者の心内膜炎発症率は英国 8.7％、スペイン 6％である。

6. 重篤性（死亡率、後遺症など）

① 黄疸はなかった。後遺症は無く、仕事を 6 週間休んだ。

③ この病気は激しくなく、ほんの数例だけ入院が必要であった。欠勤日数は