

侵入や、糞による汚染を防ぎにくい構造になっているためである。また、リスザルは熱帯雨林に生息しているため、国内飼育に際しては、寒冷対策が必要で、この対策が不十分であると抵抗力の低下が生じ易い。加えて、この時期、*Y. pseudotuberculosis* は、長く感染性を有して環境中に存在することが可能であるため、感染の危険性が高くなる。一旦、リスザルに本菌が感染すると、糞便中に大量の菌が排菌され、飼育施設内を濃厚に汚染する。リスザルは他のサル類より、1つの群の飼育頭数が多い傾向にあり、感染が広がったときの被害は甚大である。また、本菌は、多くの動物に感染性を有しており、自験例でもキャピバラやマーラに、海外では多種類の草食獣などにおける集団発生の報告もあるため [15、17、30]、サル類に限らず本菌の施設内への侵入、蔓延阻止には十分注意する必要がある。さらに、問題なのは、今回紹介したいくつかの施設では、対策を講じてはいるものの、流行が繰り返されていることである。いずれの施設においても感染源を確定できなかったため、有効な対策が立てられない状況にあり、速やかな感染源の特定が必要である。

最後に、公衆衛生上の最も重要な点として、人獣共通感染症であるエルシニア症が見学者と同一空間を共有するような展示方式、すなわち「ふれあい」方式で展示可能な、リスザルのような動物に流行していることである。一般に *Y. pseudotuberculosis* は、成人に対して、感染性が低く、病原性も弱いとされているが、小児や老人に感染すると重篤な消化器障害を起こし、ときに敗血症化する。以上のことから、*Y. pseudotuberculosis* の生態や感染様式をよく理解した上で、飼育環境の清浄化、本菌の施設内への侵入阻止に努力すべきと考える。

謝辞

貴重な症例の提供と調査にご協力いただいた関係諸機関および諸氏に深謝いたします。

#### 引用文献

- 1 Bielli M, Lauzi S, Pratelli A, Martini M, Dall'Ara P, Bonizzi L. 1999. Pseudotuberculosis in marmosets, tamarins, and Goeldi's monkeys (*Callithricidae/ Callimiconidae*) housed at a European zoo. *J Zoo Wildl Med* 1:532-536.
- 2 Brack M, Gatesman TJ. 1991. *Yersinia pseudotuberculosis* in New World monkeys. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 104:4-7.
- 3 Bronson RT, May BD, Ruebner BH. 1991. An outbreak of infection by *Yersinia pseudotuberculosis* in nonhuman primates. *Am J Pathol*. 69:289-308.
- 4 Buhles WC Jr, Vanderlip JE, Russell SW, Alexander NL. 1981. *Yersinia pseudotuberculosis* infection: study of an epizootic in squirrel monkeys. *J Clin Microbiol* 13:519-525.
- 5 Chang J, Wagner JL, Komegay RW. 1980. Fatal *Yersinia pseudotuberculosis* infection in captive bushbabies. *J Am Vet Med Assoc* 177:820-821.
- 6 Cunningham, A. A., Buxton, D. and Thomson, K. M. 1992. An epidemic of toxoplasmosis in a captive colony of squirrel monkeys. *J Com Path* 107:207-219.
- 7 深谷裕子、木村智子、秋葉容子、清宮康子、山口マリ子、石川允郎、大道正義 2002 飼育ザルに認められた *Yersinia pseudotuberculosis* 感染例 第 14 回地方衛生

研究所全国協議会関東甲信静支部細菌研究  
部会総会

8 Fukushima H, Gomyoda M, Shiozawa K,  
Kaneko S, Tsubokura M. 1988 *Yersinia*  
*pseudotuberculosis* infection contracted through  
water contaminated by a wild animal. *J Clin*  
*Microbiol* 26:584-585.

9 Fukushima H, Gomyoda M. 1991.  
Intestinal carriage of *Yersinia*  
*pseudotuberculosis* by wild birds and mammals  
in Japan.  
*Appl Environ Microbiol* 57:1152-1155.

10 福島博 *Yersinia pseudotuberculosis* 2000  
食水系感染症と細菌性食中毒 (坂崎利一編)  
pp321-335. 中央法規 東京

11 Hamasaki S, Hayashidani H, Kaneko K,  
Ogawa M, Shigeta Y. 1989. A survey for  
*Yersinia pseudotuberculosis* in migratory birds in  
coastal Japan. *J Wildl Dis* 25:401-403.

12 Hayashidani H, Kanzaki N, Kaneko Y,  
Okatani AT, Taniguchi T, Kaneko K, Ogawa M.  
2002. Occurrence of yersiniosis and listeriosis in  
wild boars in Japan. *J Wildl Dis* 38:202-205.

13 Hirai K, Suzuki Y, Kato N, Yagami K,  
Miyoshi A. 1974. *Yersinia pseudotuberculosis*  
infection occurred spontaneously in a group of  
patas monkeys (*Erythrocebus patas*). *Nippon*  
*Juigaku Zasshi* 36:351-355.

14 泉川公一、河野 茂 1999. エルシニ  
ア感染症 臨床と研究 76 : 1122-1125.

15 Kageruka P, Mortelmans J, Vercruysse J,  
Beernaert-Declercq C. 1976. *Pseudotuberculosis*

in the Antwerp Zoo. *Acta Zool Pathol Antwerp* .  
66:111-120.

16 MacArthur JA, Wood M. 1983. *Yersiniosis* in  
a breeding unit of *Macaca fascicularis*  
(*cynomolgus* monkeys). *Lab Anim* 17:151-155.

17 Mair NS. 1973. *Yersiniosis* in wildlife and its  
public health implications. *J Wildl Dis* 9:64-71.

18 丸山務 1982. 人畜共通伝染病として  
のエルシニア症 日獣会誌 35 : 1-7.

19 丸山務、神崎政子、田辺興記、川崎泉、  
平松廣、斉藤和夫、増井光子 1983. 動物園  
のサルに発生した *Yersinia pseudotuberculosis*  
による集団感染例 東京衛研年報 34 : 65-68.

20 村田浩一、浜夏樹 1992. 飼育下シロ  
テナガザルとブラッザモンキーに認められ  
た *Yersinia pseudotuberculosis* 感染例 動水  
誌 33:58-61.

21 Otsuka Y, Okada Y, Makino S, Maruyama T.  
1994. Isolation of *Yersinia pseudotuberculosis*  
from city-living crows captured in a zoo. *J Vet*  
*Med Sci*. 56:785-786.

22 Plesker R, Claros M. 1992. A spontaneous  
*Yersinia pseudotuberculosis*-infection in a  
monkey-colony. *Zentralbl Veterinarmed B*  
39:201-208.

23 Pierce RI, Vorhies MW, Bicknell EJ. 1973.  
*Yersinia pseudotuberculosis* infection in a  
Siberian tiger and a spider monkey. *J Am Vet*  
*Assoc* 163:547.

24 Rosenberg DP, Lerche NW, Henrickson RV.  
1980. *Yersinia pseudotuberculosis* infection in a

group of *Macaca fascicularis*. *J Am Vet Med Assoc.* 177:818-819.

25 佐々木綾、島田章則、粟倉毅、梅村孝司、永野哲司 1996. リスザルにおける *Yersinia pseudotuberculosis* 血清群 6 自然感染例の病変 *日獣会誌* 49 : 819-821.

26 Taffs LF, Dunn G. 1983. An outbreak of *Yersinia pseudotuberculosis* infection in a small indoor breeding colony of red-bellied (*Saguinus labiatus*) tamarins. *Lab Anim.* 17:311-320.

27 坪倉操 1987 仮性結核菌とその感染症 *日獣会誌* 40 : 317-323.

28 鶴殿俊史、江見美子、田上哲也、早坂郁夫、宇根有美、柳井徳磨、吉川泰弘 2002. チンパンジーのエルシニア症 第8回日本

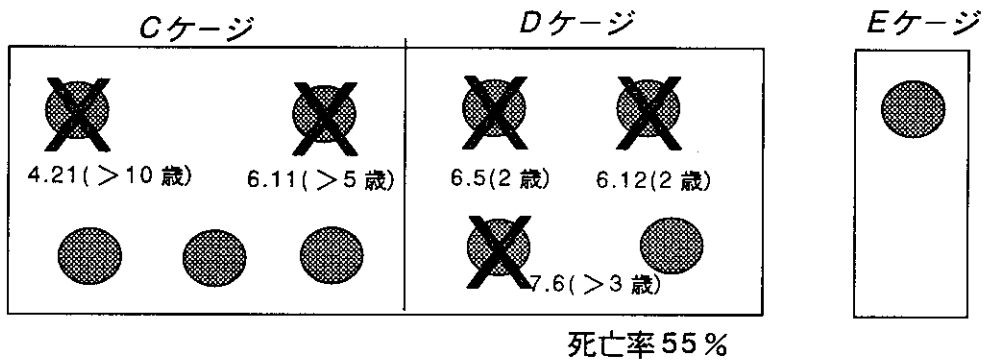
野生動物医学会

29 宇根有美、磯部杏子、馬場智茂、林谷秀樹、野村靖夫 2002. 国内におけるリスザルのエルシニア症の発生状況 第8回日本野生動物医学会

30 Welsh RD, Ely RW, Holland RJ. 1992. Epizootic of *Yersinia pseudotuberculosis* in a wildlife park. *J Am Vet Med Assoc* 201:142-144.

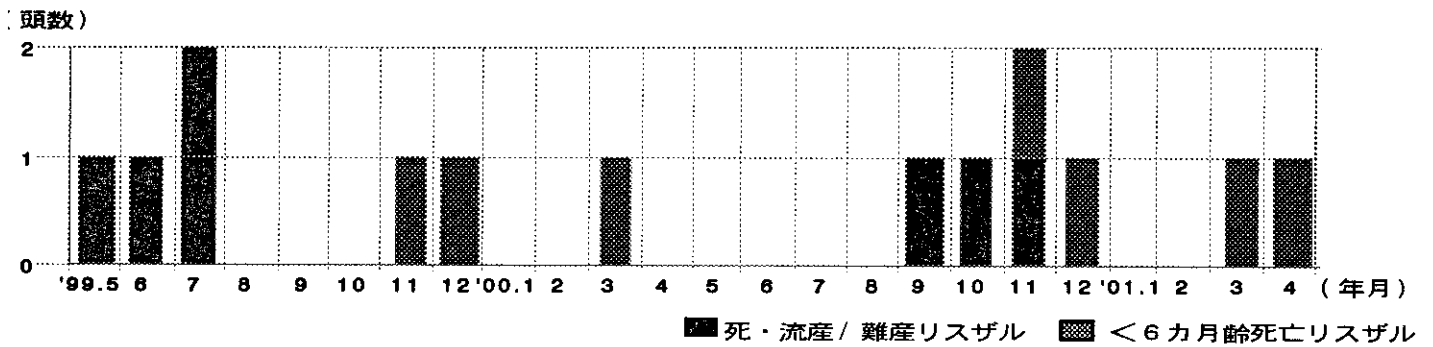
31 Zenyoji H. 1975. Bacteriology, ecology and infections of *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis*. *Nippon Saikingaku Zasshi* 30:571-581.

### A 施設におけるエルシニア症の発生状況



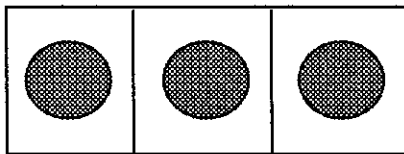
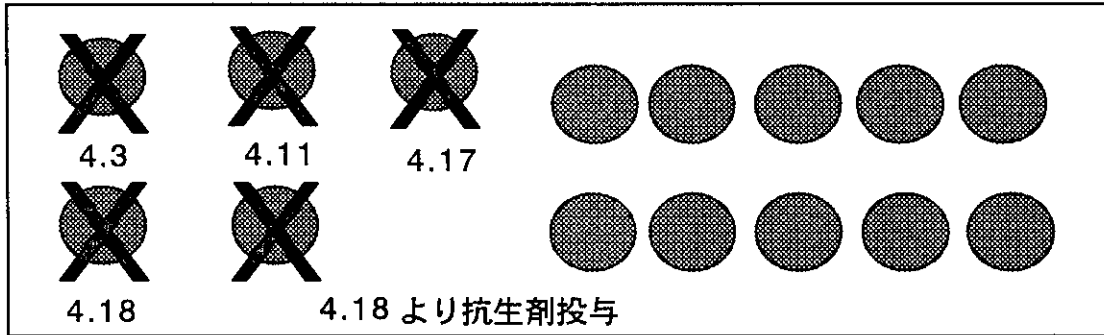
A~E の5つのケージのうち、隣り合わせの C と D のケージに飼育されていたリスザルが9頭中5頭 (55%) が死亡している。

### C 施設におけるエルシニア症の発生状況



2回の繁殖シーズン中、流・死産が多発し、すべての新生仔が6カ月齢までに死亡している。

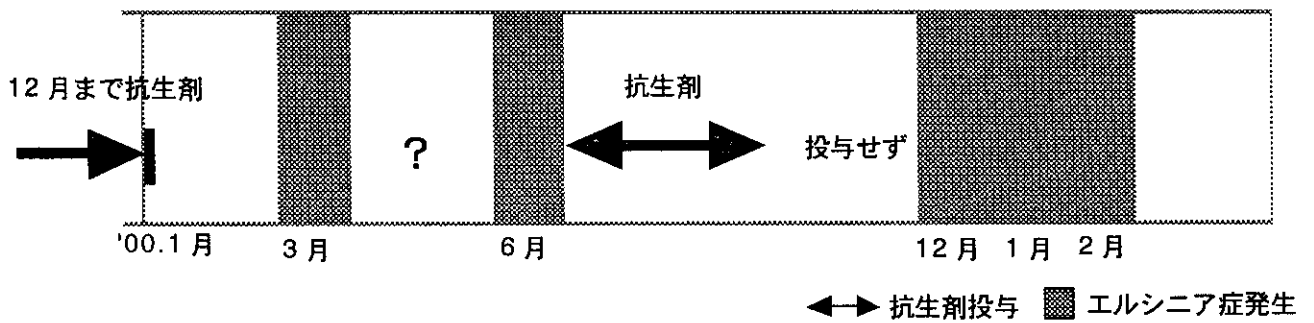
D 施設におけるエルシニア症の発生状況



死亡率 33%

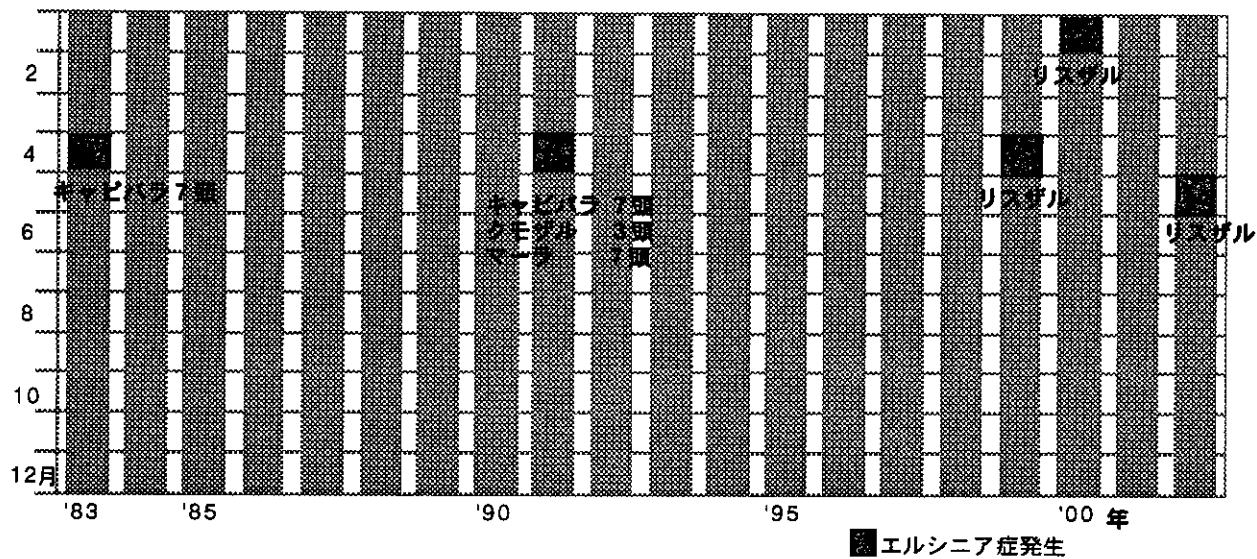
抗生物質投与により流行を抑えたが、約2週間の中に 33%のリスザルが死亡している。

E 施設におけるエルシニア症の発生状況



抗生物質投与とエルシニア症の発生の関連を示している。

F 施設におけるエルシニア症の発生状況



反復流行するエルシニア症。リスザルに留まらず他の動物にも発生が見られる。



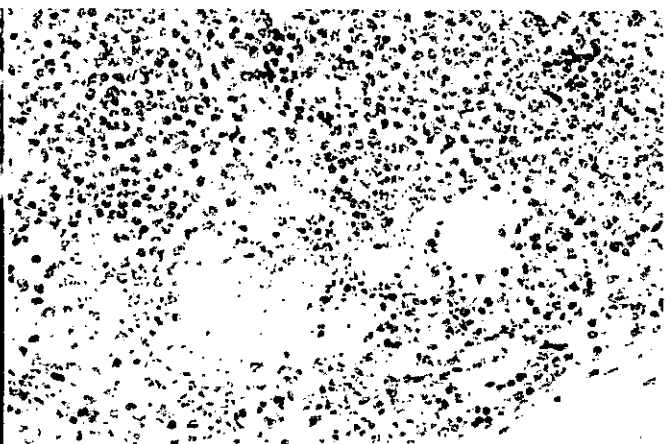
限局性壊死性腸炎 (矢印) とパイエル板の腫大



細菌塊を伴う壊死性小腸炎。リンパ装置に一致して高度の病変が観察される。(図左方が腸管内腔、H.E.染色)



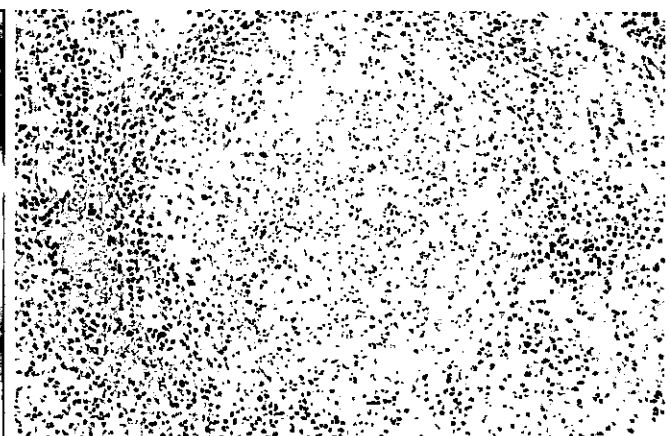
小腸穿孔部 (白矢印) とリンパ節の腫大 (黒矢印)  
(ホルマリン固定後の腸管)



細菌塊を伴うリンパ組織の壊死 (腸間膜リンパ節、H.E.染色)



肝臓と脾臓の多発性白色結節形成



壊死巣 (脾臓、H.E.染色)

## 分担研究報告書

### リスザルの髄膜炎、咽頭炎を主徴とする *Klebsiella pneumoniae* 感染症 に関する疫学的、病理学的研究

分担研究者：宇根 有美 麻布大学獣医学部病理学研究室

研究要旨：*Klebsiella pneumoniae* (K.p) による髄膜炎、咽頭炎の集団発生を疫学的および病理学的に検索した。約 50 頭のリスザルを飼育する A 施設で、1999 年末からの 1 年間に 18 頭が相次いで斃死した。死亡したリスザルには、肉眼的に高度の咽頭～下顎部蜂窩織炎、大脳クモ膜下出血と同部の線維素析出や脾腫などが観察された。組織学的には、夥しい数の大型 Gram 陰性桿菌の増殖を伴う咽頭部を中心とする化膿性炎と髄膜炎が認められた。病巣部から 1～6 の莢膜型に型別されない K.p が分離された。この K.p はアミノグリコシド系およびセファム系抗生物質に感受性があり、調査中に発症した 4 頭のサルに同抗生物質を投与したところ治癒した。感染源を同定するために行った細菌検査では、リスザルから採取した口腔 swab 33 検体のうち 8 検体から、また、飼育施設内の 20 カ所のポイントのふき取り検体のうち 1 カ所（止まり木の柱）から K.p が分離された。A 施設より口腔 swab K.p 陰性の 1 頭の雌を繁殖用として B 施設に移動したところ、同居の他のリスザル 2 頭が K.p 症を発症した。このことから、リスザルは、K.p のキャリアーになり、これを介して感受性を有するサルに水平感染することがわかった。

#### A 研究目的

*Klebsiella pneumoniae* は、上部気道や消化管の常在菌で、サルを含む実験動物の日見感染菌とされている。今回、コモンリスザルの多頭飼育施設で、これまで報告のない髄膜炎、咽頭炎を主徴とするクレブシエラ症の集団発生に遭遇したので、疫学的、病理学的および微生物学的に検索し、その病理発生を明らかにすることを目的とし研究を行った。

#### B. 材料と方法

1) 病理学的検索 2000 年 5 月～12 月に斃死した 4 頭のリスザルの諸臓器をホルマリン固定し、常法に従い、パラフィンブロックを作成、薄切し、HE 染色、Gram 染色、トルイジンブルー染色およびグラム染色を行い、作成した抗 K.p 抗体とホルマリン固定・パラフィン切片を用いて、免疫染色を行った。

2) 微生物学的検査 斃死したリスザル 3 頭の病巣部（下顎部皮下膿瘍、髄膜

炎病巣）を普通寒天培地に培養した。また、分離・培養した菌については、その性状を調べるとともに、デンカ生研社製のクレブシエラ莢膜型別用免疫血清（1～6 型）を用いて莢膜型の型別と感受性試験を実施した。

3) リスザルにおける K.p 保有調査 生残する 48 頭のリスザルのうち 33 頭を捕獲、吸入麻酔下で、口腔 swab を採取し、先に述べた方法で微生物学的に検索した。

4) 環境 K.p 汚染調査 A リスザル飼育施設内の 20 カ所を選び、拭き取り検査を行った。

A リスザル施設では、リスザルの放飼場内にはキャピバラ、ペリカン、オオハシが混飼されており、拭き取り検査材料には、これらの動物の糞場も含めた。

5) 免疫染色用抗 K.p 抗体の作成 No.2 のサルより分離培養した K.p を加熱不活化し、その菌液をオイルアジュバンドと等量混合し、マウスの皮下に 0.1ml 接種 1 回、ブースター 1 回、ブースター



2回接種の3群を設けた。最終接種後2週で、血清を採取した。免疫染色の条件：一次抗体として、K.pの加熱不活化菌液接種マウスの血清を800倍に希釈し、4℃、over nightで反応させた。非特異的反応の阻止には、5%スキムミルク（室温30分）を、内因性ペルオキシダーゼ反応の阻止には過酸化水素加メタノール（室温15分）を用い、可視化には、ポリマー試薬（ヒストファイン、ニチレイ社製）とDABを使用した。

#### 5) 血清抗体検査

発症群におけるK.p感染状況を調べるため、ELISA法によりK.pに対する血清抗体価を測定した。

#### 6) RAPD (randomly amplified polymorphic DNA) 法

AとB施設で発症したK.pの性状を調べるため、ランダム（無作為）な配列のプライマーを用いてPCRを行い、PCR産物の電気泳動像バンドパターンの違いにより遺伝子型別を行った。また、Negative controlとして他の株K.p JCM1662-T32およびT33株を用いた。

### C. 結果

#### 1) 発生状況

A施設では、1993年10月より55頭のリスザルを飼育・繁殖していたが、1999年10月突然6頭のサルが相次いで死亡し、その後、12月2頭、2000年1月2頭、2月1頭、5月2頭、6月1頭、9月3頭、11月1頭と断続的に発生が続き、計18頭が斃死した。この発生期間中の1999年10月下旬と12月初旬の2回に抗生物質と6月下旬に抗原虫薬を餌に混ぜて全頭に投薬したが、発生は継続した。死亡したリスザル18頭のうち6頭に下顎部腫張、7頭に肺水腫、2頭に頭部の変形が観察された。2000年9月に死亡した3頭の下顎部膿瘍または髄膜炎病巣部から*Klebsiella pneumoniae* (K.p)が分離された。2000年12月と2001年1月にそれぞれ1頭ずつ、瘻管形成を伴う下顎部腫張が発現したが、隔離の上、カナ

マイシンシロップを1週間投薬したところ治癒した。なお、この施設では、K.p症が流行する前に、新規動物の導入や飼育環境の変化もなかった。

B施設では、A施設から2001年6月、繁殖用として2頭の雌(ST-1、ST-2)を購入した。1ヶ月間の検疫期間中に口腔swabを採取し、細菌検査を実施したところ、ST-2のswabからK.pが検出されたため、抗生物質の投与を開始し、除菌を行った後に2002年2月にA施設のサル群に混ぜた。ST-1からはK.pが検出されなかったため、2001年8月にB施設のサル群に混ぜた。しかし、導入後の2001年12月と2002年1月に、繁殖活動の際の軽い闘争を機に、同居の他の4歳の雄(SMO-55)と9歳の雌(SMO-21)の各1頭が相次いで、咽頭炎、下顎部腫張を発症した。このうち、SMO-55には患側の顔面麻痺が観察され、口腔の病巣swabの細菌検査によりK.pが検出された。このため、抗生物質を筋注および経口投与したところ、2頭とも治癒したが、顔面麻痺のみられたSMO-55には、患側口腔内に食渣が停留する後遺症が残った。

#### 2) 肉眼的所見

死亡したリスザル18頭のうち6頭に下顎部腫張、7頭に肺水腫、2頭に頭部の変形が観察された。詳細に観察できた4頭では、病変は下顎部と大脳に主座していた。肉眼的に咽頭～下顎部化膿性炎が観察され、顔面の腫脹が高度で左右不対称がみられるほどの下顎部を中心とした大型の膿瘍が形成、表面は自潰し、血液を混じえた膿性滲出物が流下し、同様の滲出物は鼻孔や口周囲にも付着していたものもみられた。剥皮すると下顎部を中心に複数の結節が癒合して大型の不正形の膿瘍を形成し、リンパ節の変位も認められた。大脳では血管怒張、出血ないしはクモ膜下腔内偽膜様滲出物が認められ、血餅が膜様となって大脳半球を被うように存在するもの、広範囲に髄膜が肥厚し出血斑も散見され表面に偽膜様滲出物が付着しているもの、クモ膜下腔では軽度

に白濁した髄液が多量に貯留しているものも認められた。他の病変として、1頭で脾腫も観察された。

### 3) 病理組織学的所見

病理組織学的に検索したリスザルの内訳は、亜成体3頭（雌体重610g、雄体重520g、雌体重500g）と幼体1頭（雄体重75g）であった。咽頭部を中心とする病巣と髄膜に夥しい数の大型 Gram 陰性桿菌の増殖を伴う炎症反応が認められた。同様の細菌は脾臓や肝臓でも観察されたが、菌数は非常に少なく、細胞反応も乏しかった。サルより分離した Kp の加熱不活化菌液接種マウスの血清を用いた免疫染色と細菌培養により全頭で Kp 感染が確認された。しかし、本分離菌は1~6の莢膜型に型別されなかった。

### 4) 微生物学的所見

A と B 施設の斃死サルより採材した各種臓器と材料から K.p が分離された。また、2頭のサルより K.p の他に *E.coli* が、1頭のサルより *Staphylococcus aureus* が分離された。A・B施設より分離された K.p はともに1~6の莢膜型に型別されなかった。また、薬剤感受性試験の結果、アミドグリコシド系、セフェム系、テトラサイクリン系に高感受性を示した。

口腔 swab の細菌培養の結果、A 施設の33頭中8頭から K.p が優位に検出され、B 施設でも10頭中2頭で K.p が検出された。

A 施設のふき取り検査の結果、混飼されている動物および環境から20カ所中1カ所のみで K.p が検出された。なお、ふき取り検査の前に同施設では、発症が確認された後に施設内の清掃を徹底している。

### 5) 血清抗体検査

発症後の A・B 施設では共に値に幅はあるものの高値 (0.1~0.7) を示したが、対照群ではかなり低値 (0.1 以下) で明らかに違いがみられた。B 施設では発症後の値が発症前 (0.1 以下) に比して優位に上昇 (0.4 以上) していた。また、A

施設でも発症後に生まれた若い個体では低値 (0.1 以下) を示していた。全ての数値をグラフ化してみたところ、ほぼ2相性を示した。直接凝集法で確かめたところ0.3以上で凝集がみられた

### 6) 分子生物学的検査

16S-rRNA の一部を PCR 法により増幅、その塩基配列を比較したところ、100%一致した。RAPD (randomly amplified polymorphic DNA) 法で、A・B 施設で分離された K.p を件 s かうしたと頃、他の株 K.p JCM1662-T32 および T33 株の RAPD-PCR を行った結果、完全にバンドパターンが一致し、対照とした K.p とは一致しなかった

## D. 考 察

*Klebsiella* は、グラム陰性好気性菌で、4菌種、3亜属が認められているが、家畜に病原性を示す菌種は、*K.pneumoniae*(K.p) 1種である。大きさは、 $0.3\sim 1.5\times 0.6\mu\text{m}$  で、真っ直ぐな桿菌で、厚い多糖体性莢膜を持ち、鞭毛は有せず、運動性がない。また、*Klebsiella* は O 抗原と K 抗原を持っているが、型別には K 抗原を用い、K 抗原は1~82まで報告されている。診断は、病巣部からの K.p の分離・同定によって行われる。本菌は、特徴あるムコイドタイプのコロニーを形成する。今回、リスザルの下顎部および髄膜炎病巣から分離された菌の細菌学的性状は K.p のそれと同じで、病理組織学的検索においても、病巣部に夥しい数の Gram 陰性、やや太めの桿菌が観察され、これらの細菌は、抗 K.p 抗体を用いた免疫染色で陽性となったことから、咽頭炎、髄膜炎を主徴とする K.p 感染症と診断した。

K.p は広く自然界に分布し、動物やヒトの気道や腸管を始めとして植物からも分離されるとされ、健康人の5~10%の咽頭や口腔から一過性に検出され、さらに、病院内環境 (病室、廊下の床、手洗いなど) から多く検出される一方で、呼

吸器感染症、ときに尿路感染症、髄膜炎、敗血症などの原因菌としても分離される。また、第3世代セファロスポリン系抗菌剤の開発により、本菌の分離率は減少傾向にあったが、近年になって、多剤耐性の K.p が分離され、新興感染症の原因菌として注目されている。本邦では、病院内の日見感染症の原因菌として重要な菌種である。

動物における K.p 感染症は、マウス、ラット、モルモット、犬、ヨザル、アカゲザルやチンパンジーなど数種の動物において報告されているが、中でも実験中に何らかのストレスを受けたサル類で問題になることが多い。K.p 感染症で、最も多いタイプは肺炎で、実際、呼吸器疾患を有するサル類から高頻度に分離される。また、敗血症も多く認められる。その他、ヨザルでは、気嚢炎、髄膜炎、腹膜炎および膀胱炎の発症が、静脈内カテーテル留置のアカゲザルの敗血症の原因菌として、K.p の上部気道感染のあったチンパンジーで髄膜炎の発症が報告されている。

今回、K.p 感染の認められたリスザルには、咽頭と髄膜に夥しい K.p の増殖を伴う高度の炎症反応があり、肺水腫を除けば肺病変はほとんどなく、1例でのみ炎症反応の軽微な小菌塊が脾、肝と副腎に観察された。おそらく、経口的に取り込まれた菌が、扁桃を始めとする咽頭部組織に感染し、周囲組織に波及したものと考えられ、経路は不明であるが、中枢神経系に到達し、髄膜炎を併発したものと推測された。ヨザルの K.p 症では、気嚢炎とともに咽喉頭炎の報告もあるが、敗血症化を含めて各種臓器に病変が観察され、リスザルにみられたこのような病態を示す K.p 症の報告はヒトを含めた動物には見当たらない。

K.p の病原因子として、莢膜が重要で、白血球貪食抵抗性、炎症部位への遊走阻止に関与しており、リポ多糖類は補体による溶菌阻止、好中球からのインターロイキン-1の誘導能低下に関わっている。このため、莢膜は病変の発現程度とビルレンスとに密接に関わっているとされ、

呼吸器感染の成立には K1、2、3、4、5 抗原が、尿路感染には 8、9、24 が関連している。サル類では、アカゲザル2頭の髄膜炎から分離された K.p の莢膜型が K1ないし2であったという報告がある。今回のリスザルの K.p では、1~6 に型別できない菌であったが、他の K 抗原に対する抗血清の入手が困難であったため、この特異な病態と K 抗原との関連については、解明できなかった。また、このような病態が菌の性状のみならず、リスザルという宿主との相互関係で発現した可能性もあり、これを確認するためには、今後、実験動物を用いた感染実験が必要である。

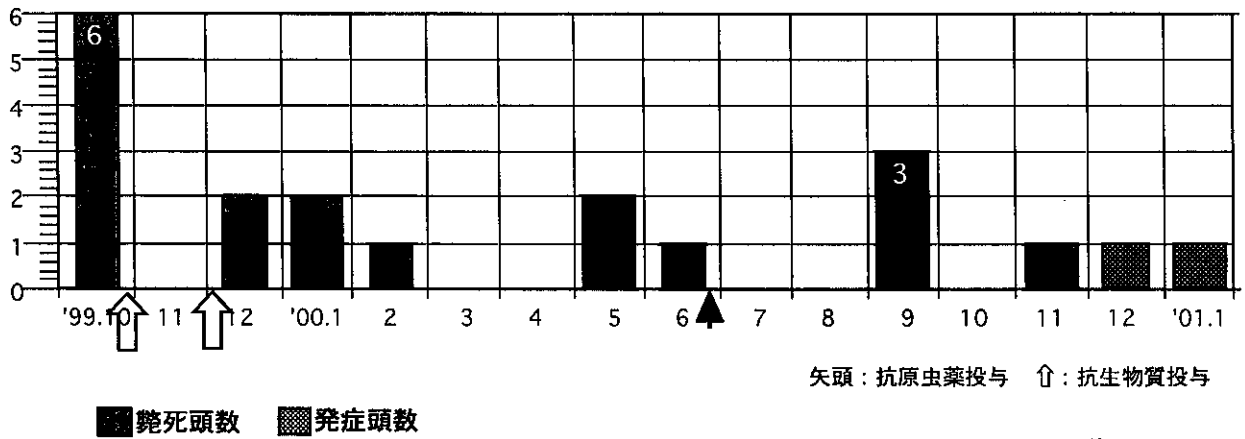
感染経路について、A 施設では、集団発生に係わるような飼育施設・方法の変更や新たな動物の導入もなく、昨年末から突然発生し始めた理由および感染源は不明であった。しかし、混飼されている動物および環境からは、1カ所からしか K.p が分離されなかったが、3頭中8頭(24%)のリスザルの口腔から K.p が分離されたことから、K.p はリスザルの口腔内に生息し、何らかのトリガーの存在により発症することがわかった。また、K.p 症が流行した A 施設より導入した2頭のリスザルのうち、検疫期間中の検査で、口腔 swab K.p 陰性であった1頭のリスザルを(残りの1頭は K.p 陽性)新しい施設に移動したところ、他の2頭のリスザルが K.p 症を発症した。さらに、両施設から分離された K.p の性状と遺伝子配列が一致したことなどから、口腔 swab の細菌検査では、K.p の存在は確認できなかったが、導入したリスザルは K.p を保菌しており、B 施設の他のリスザルに伝搬、発症に至らしめたと考えた。

最後に、K.pneumoniae は、動物や環境から分離されるよく知られた細菌の1つであるが、今回のような髄膜炎、咽頭炎を主徴とする *Klebsiella pneumoniae* 感染症は未だかつて報告がなく、新興感染症として捉えられる疾患と考えられた。今回、分離された K.p が、リスザルに対してのみ、このような病原性を発揮するのか確定はできていないが、今後、十分

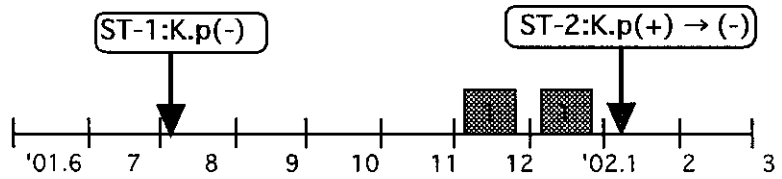
注意すべき疾患と思われた。

# Klebsiella pneumoniae 感染症の発生状況

A施設 (n=55)

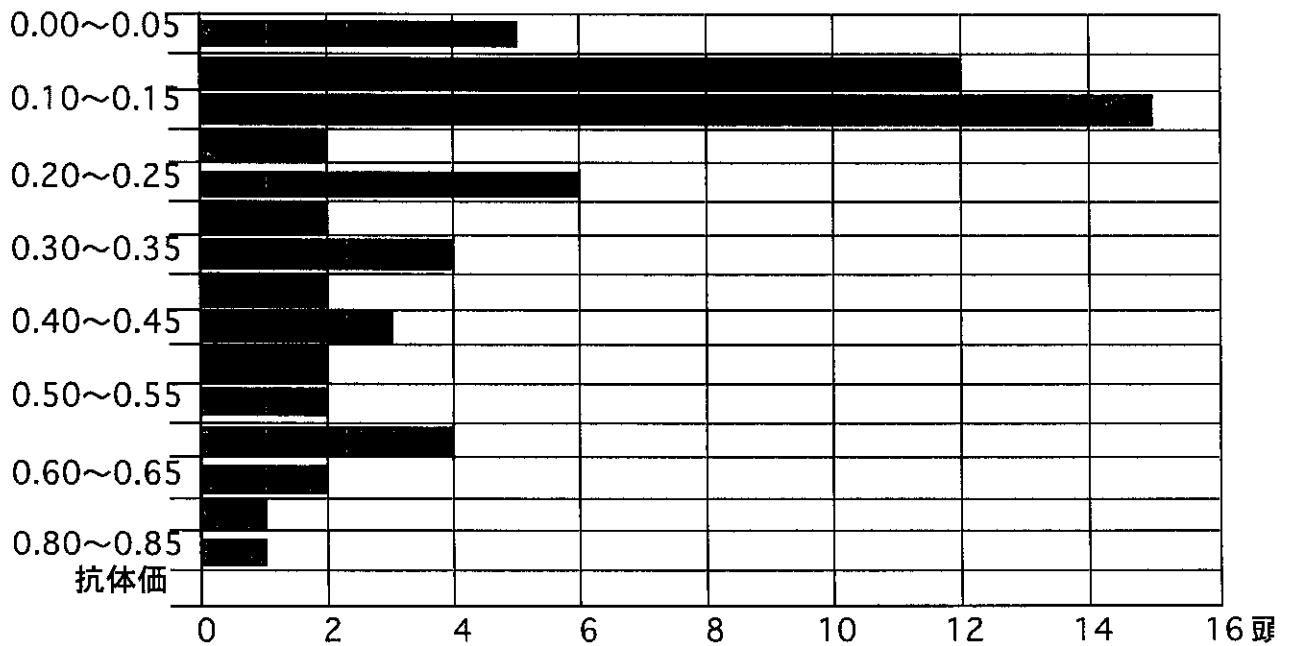


B施設 (n=10)



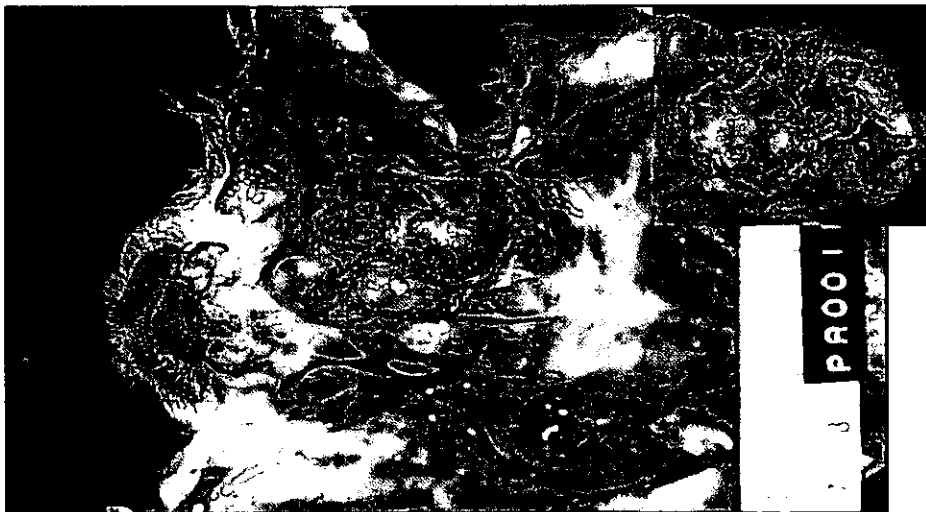
- ・ST-1, 2をA施設から導入
- ・2002.4現在、口腔swab: K.p2/10陽性。除菌中

## A施設のリズガルにおけるK. pneumoniaeの抗体価分布

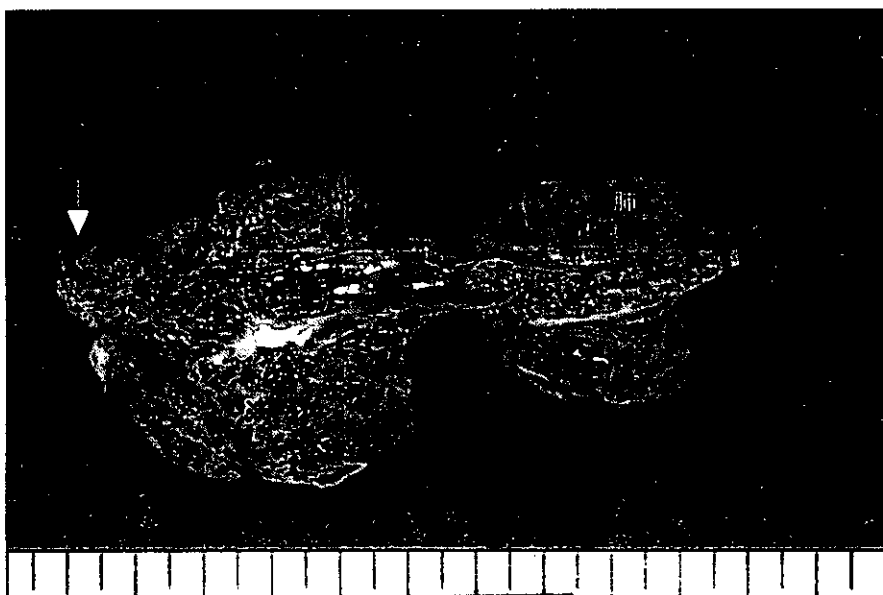




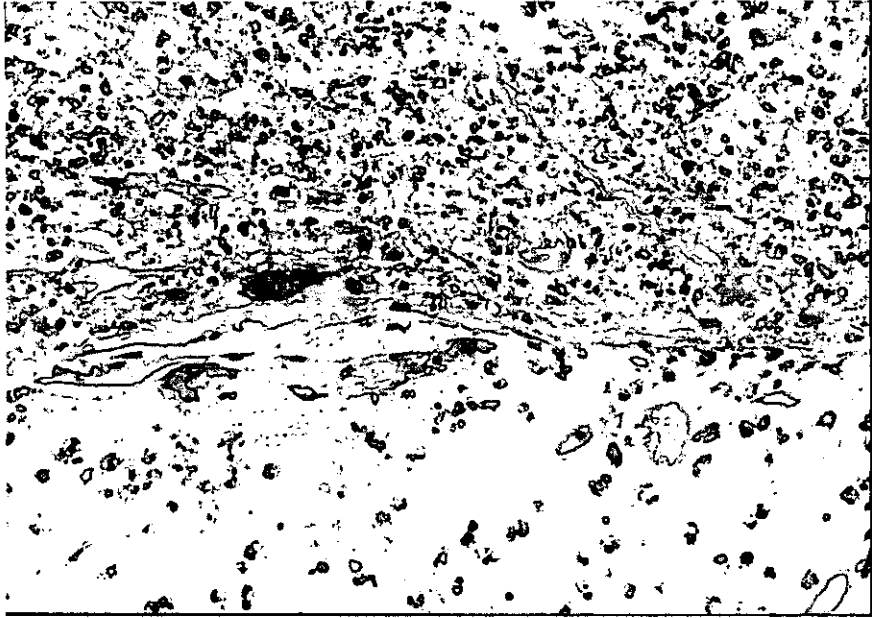
斃死サルの顔面と頭部左側望：下顎部を中心とする顕著な腫脹と自潰



剥皮後の下顎部～胸部：左側下顎部の大型膿瘍形成。挿入は剖面



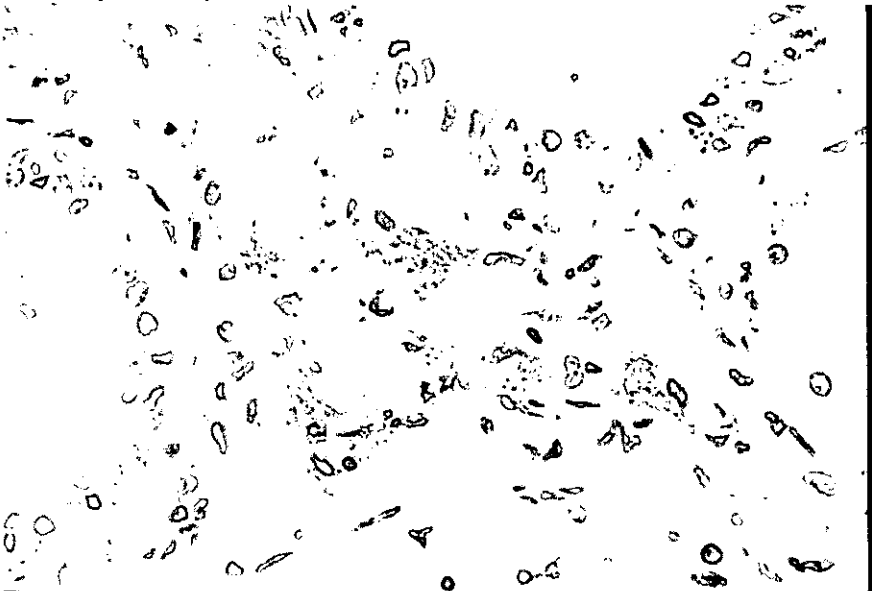
採出後の舌から肺：下顎部の大型膿瘍形成（※）、舌表面に膿汁は付着（矢印）



下顎部腫瘍：夥しい菌の増殖(下方)と好中球浸潤(H.E染色)



髄膜炎(H.E染色)



下顎腺(抗K.p抗体を用いた免疫染色)



発症個体の頭部右側望：

左は発症時、広範な皮膚の欠損が認められる。右は抗生物質の投与後回復時所見。矢印は創傷治癒部位



## ハムスター類の *Helicobacter* 属細菌の感染状況

分担研究者：宇根 有美 1(麻布大学獣医学部病理学研究室)

協力研究者：伊藤亜紀子 1、太田周司 2

2 成田検疫所

**研究要旨：**ヒトから分離される事例の多い enteric *Helicobacter* (*H. cinaedi*, *H. mesocricetorum*, *H. cholecystus*) の natural reservoir と考えられるハムスターを対象として、*Helicobacter* 属細菌の感染状況を調査した。材料としてチェコスロバキアから輸入されたゴールデンハムスター 21 匹とジャンガリアンハムスター 27 匹、台湾から輸入されたゴールデンハムスター 47 匹、国内繁殖ゴールデンハムスター 47 匹、計 142 匹の胃、十二指腸、小腸下部、盲腸、結腸を用いた。その結果、平均感染率 90.85%、その内訳はチェコ産ゴールデン 85.71%、チェコ産ジャンガリアン 92.59%、台湾産ゴールデン 97.87%、国産ゴールデン 85.11%と、由来および種類に関わらず高率に感染していた。また、感染部位は、盲腸 (99.09%) で最も高率で、以下結腸 (91.09%)、小腸 (65.85%)、胃 (角化移行部) (37.78%)、十二指腸 (28.28%) の順となった。ハムスターには高率に enteric *Helicobacter* 属細菌が感染していることが明らかになった。今後、これらの *Helicobacter* 属細菌がヒトや動物にどのような病原性を有しているのか検討する必要がある。

**A. 研究目的：**シリアンハムスターには、Enteric *Helicobacter* の 1 種である *H. cinaedi* (Gebhart, C. J. 1989)、*H. mesocricetorum* (Simmons, J. H. 2000)、*H. cholecystus* (Franklin, C. L. 1996) の 3 種のヘリコバクターの感染が報告されている。これらの菌種はいずれもウレアーゼ非産生、カタラーゼ産生性で、単極あるいは両極に 1~2 本の鞘つき鞭毛を持つが、細胞周囲線維を有さないといった形態を示す。

このうち、前 2 種はハムスターの腸内フローラとして、いろいろな地域のハムスターに高率に感染しているとされ、*H. cinaedi* (Gebhart, C. J. 1989) は、アメリカの 2 つの繁殖施設から、増殖性腸炎の研究のために、購入した見かけ上健康なハムスターの 75% (54/72 匹) から検出されている。また、*H. mesocricetorum* (Simmons, J. H. 2000) は、それぞれアメリカおよびヨーロッパ由来の無症状の 4 匹のハムスター (計 8 匹) から 7/8 の割合で分離されている。しかし、*H. cholecystus* (Franklin, C. L. 1996) は、胆管線維症と

膵炎を有するハムスターの胆嚢から分離されており、3 種のうち、唯一、ハムスターに病原性を示すヘリコバクターと考えられている。

*H. cinaedi* は、当初、Campylobacter like Organism 1 (CLO-1) と記載されていた細菌で、ハムスター以外にヒト、イヌ、ネコ、キツネ、ラット (Kiehlbauch, J. A. 1995)、サル (Fernandez, K. R. 2002, Fox, J. G. 2001) などの多くの動物から分離されており、自然界での保有宿主域はヘリコバクター属の中ではかなり広いと考えられている。また、ヒトの糞便からの分離数が最も多い。実は、ハムスターの腸管フローラとして分離される以前は、ホモセクシャルのヒトの便 (Fennell, C. L. 1984)、HIV 陽性のヒトの便、結腸・直腸炎あるいは直腸炎を有するホモセクシャルのヒトの便から分離されていた (Totten, P. A. 1985)。当初は、直腸スワブからの分離報告が相次いでいたが、*H. cinaedi* が分離される直腸炎を有する患者 22/23 の血液からも分離されると報告された。また、胃腸疾患に留まらず、発熱、様々な部位での蜂窩織炎、皮疹、関節炎を伴う多くの事例がある

(Kiehlbauch, J.A. 1994, Vandamme, P. 1990)。さらに、何らかの免疫異常あるいはそれに関連する疾患に罹患していない子供と成人女性からも分離された事例 (Vandamme, P. 1990) や、無症状のハムスターを飼育していた妊婦が下痢を発症し、その後、分娩された新生児が生後5日後に敗血症と髄膜炎に罹患し、この新生児より *H. cinaedi* が分離され、産道感染が疑われる症例の報告がある (Orlicek, S. L. 1993)。このようなヒトからの分離報告に対して、ハムスターが reservoir として重要視されてはいるが、本菌は、ハムスターの腸管に常在細菌的に、かなり大量に存在することや、ヒトの感染例では、ハムスターとの接触が全くない患者の方が多いことから、他の感染源を含めた自然界における *H. cinaedi* の生息様式を考える必要がある。本菌の病原性は弱く、基本的には感染を受ける側の免疫抑制状態が感染成立に関わっていると考えられる。しかし、全く免疫抑制のない患者からの分離例もあり、大量の菌に暴露されたりなど、特定の条件下では、健常者にも感染が成立する可能性があり、注意を要する細菌と考えられている。

しかしながら、我が国では、ヒトを含めて動物におけるこの種のヘリコバクターの感染状況を調査した報告はない。そこで、今回、報告者は、reservoir として重要視されているハムスター類におけるヘリコバクターの感染状況を、輸入直後のハムスター類と国内産ハムスター類を対象として実施した。

**B・材料と方法：**チェコスロバキアから輸入されたゴールデンハムスター（チェコ産ゴールデン）21匹とジャンガリアンハムスター（チェコ産ジャンガリアン）27匹。台湾から輸入されたゴールデンハムスター（台湾産ゴールデン）47匹、国内繁殖ゴ

ールデンハムスター（国産ゴールデン）47匹計142匹を対象とした。性別は♂64匹、♀78匹。年齢としては、明らかに成獣が数頭含まれていたが、ほとんどが幼若齢動物であった。これらの動物の胃、十二指腸、小腸下部、盲腸、結腸をホルマリン固定し、常法に従い、パラフィン切片を作製した。これらの切片に H.E 染色を施し、H 菌の有無の判定には、抗 *H. pylori* 抗体 (DAKO, Denmark) を用いた。前処理として、0.2% トリプシン 37℃、30分を施した。

**C・結果：**表1～8に示すように、平均感染率90.85%、その内訳はチェコ産ゴールデン85.71%、チェコ産92.59%、台湾産ゴールデン97.87%、国産ゴールデン85.11%と、由来および種類に関わらず高率に感染していた。また、感染部位は、盲腸(99.09%)で最も高率で、以下結腸(91.09%)、小腸(65.85%)、胃(角化移行部)(37.78%)、十二指腸(28.28%)の順となった。

**D・考察：**海外で、ハムスター類を reservoir として、ヒトから分離されることが多いヘリコバクター属細菌が、愛玩用に生産されているハムスター類に高率に感染していることが明らかになった。従来からシリア系ハムスターには、ヘリコバクターが感染していることが知られていたが、今回の調査では、さらに高率に感染していること。また、種類の異なるジャンガリアンハムスターにも、シリア系と同様に高率に感染していることが初めて明らかになった。今後、今回、検出されたヘリコバクターの菌種を同定し、ハムスター類やヒトに対してどのような病原性を有しているものなのか、公衆衛生上、問題がある細菌かどうか検討していく必要がある。

表1 由来と動物種別

データの個数 / 判定		判定			感染率
輸入国	動物の種類	陰性	陽性	総計	
チェコ	コールテン	3	18	21	85.71%
	シャンガリアン	2	25	27	92.59%
チェコ 合計		5	43	48	89.58%
国内	コールテン	7	40	47	85.11%
国内 合計		7	40	47	
台湾	コールテン	1	46	47	97.87%
台湾 合計		1	46	47	
総計		13	129	142	90.85%

表2 胃 (角化部移行部)

データの個数 / 判定		胃			感染率
輸入国	動物の種類	陰性	陽性	総計	
チェコ	コールテン	10	10	20	50.00%
	シャンガリアン	21	4	25	16.00%
チェコ 合計		31	14	45	31.11%
国内	コールテン	35	10	45	22.22%
国内 合計		35	10	45	22.22%
台湾	コールテン	18	27	45	60.00%
台湾 合計		18	27	45	60.00%
総計		84	51	135	37.78%

表3 十二指腸

データの個数 / 判定		十二指腸			感染率
輸入国	動物の種類	陰性	陽性	総計	
チェコ	コールテン	14	5	19	26.32%
	シャンガリアン	12	1	13	7.69%
チェコ 合計		26	6	32	18.75%
国内	コールテン	29	3	32	9.38%
国内 合計		29	3	32	
台湾	コールテン	16	19	35	54.29%
台湾 合計		16	19	35	
総計		71	28	99	28.28%

表4 小腸

データの個数 / 判定		小腸			感染率
輸入国	動物の種類	陰性	陽性	総計	
チェコ	コールテン	10	9	19	47.37%
	シャンガリアン	11	10	21	47.62%
チェコ 合計		21	19	40	47.50%
国内	コールテン	19	22	41	53.66%
国内 合計		19	22	41	
台湾	コールテン	2	40	42	95.24%
台湾 合計		2	40	42	
総計		42	81	123	65.85%

表5 盲腸

データの個数 / 判定		盲腸			
輸入国	動物の種類	陰性	陽性	総計	
チェコ	ゴールデン		18	18	100.00%
	シャンガリアン		21	21	100.00%
チェコ 合計			39	39	100.00%
国内	ゴールデン	1	33	34	97.06%
国内 合計		1	33	34	
台湾	ゴールデン		37	37	100.00%
台湾 合計			37	37	
総計		1	109	110	99.09%

表6 結腸

データの個数 / 判定		結腸			
輸入国	動物の種類	陰性	陽性	総計	
チェコ	ゴールデン		18	18	100.00%
	シャンガリアン	2	14	16	87.50%
チェコ 合計		2	32	34	
国内	ゴールデン	6	29	35	82.86%
国内 合計		6	29	35	
台湾	ゴールデン	1	31	32	96.88%
台湾 合計		1	31	32	96.88%
総計		9	92	101	91.09%

表7 種別

データの個数 / 判定		判定		
動物の種類		陰性	陽性	総計
ゴールデン		11	104	115
シャンガリアン		2	25	27
総計		13	129	142

表8 性別

データの個数 / 判定		判定		
性別		陰性	陽性	総計
♀		9	69	78
♂		4	60	64
総計		13	129	142