

表2 HFRSの病態と臨床診断に有効な所見

潜伏期	4~42日間(多くは2~3週間)
前駆症状	発熱, 頭痛, 筋肉痛
臨床症状	重症例: 発熱期, 低血圧期(出血出現), 乏尿期(蛋白尿出現), 利尿期(回復) 軽症例: 一過性の発熱と軽度の蛋白尿
標的臓器	腎 臓
臨床所見	白血球増加, 血小板減少, 血液濃縮
臨床診断に有効な所見	・特徴的熱型 (急激な発熱と3~7日間の高熱の稽留とその後の解熱) ・蛋白尿(第6病日頃がピーク) ・白血球数減少(第3病日)の後, 増加(第6病日) ・血清GOT, GPT, LDH, CPK値の上昇 ・点状出血(上口蓋粘膜, 脇下部) ・齧歯類や実験動物(ラット)との接触の有無 ・流行地渡航歴の有無

点で特徴がある。重症例では発熱期, 低血圧期, 乏尿期, および利尿期が比較的明瞭に現れるが, 軽症例では一過性の発熱と軽度の蛋白尿で回復する。

5. 診 断⁹⁾

HFRSは感染症法によって四類感染症に分類されている。このため, 本症を診断した医師には最寄りの保健所に即時届出の義務がある。診断基準は, 診断した医師の判断により, 症状や所見から当該疾患が疑われ, かつ, ウイルス分離, PCR法などによる遺伝子の検出, または病原体に対する抗体の検出のいずれかの方法によって病原体診断や血清学的診断が行われたものである。HFRSの診断マニュアルが国立感染症研究所から各衛生研究所などへ配布されているが, 臨床的にHFRSが疑われる場合, 最寄りの保健所や衛生研究所を通して検査を依頼する。

■ 文 献

- 1) 有川二郎, 橋本信夫: 腎症候性出血熱. ウイルス 36: 233-251, 1986.
- 2) Lee HW, et al: Epidemiology and epizootiology. In: Manual of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome and Hantavirus Pulmonary Syndrome (ed by Lee HW, et al), p 39-73, WHO Collaborating Center for Virus Reference and Research (Hantavirus), Seoul, 1998.
- 3) Pattamadilok S, et al: Geographical distribution of hantaviruses in Thailand and potential human health significance of *Thailand virus*. Am J Trop Med Hyg 75: 994-1002, 2006.

6. 治療・予防

対症療法による。特に, 低血圧によるショック, 腎不全に対する処置。流行地では感染齧歯類の生息域に入らないように努め, また, 齧歯類の住居への進入を防ぐ。哺乳マウス脳や組織培養細胞由来不活化ワクチンが中国や韓国で開発され, ハイリスクグループに投与され効果が報告されている。我が国では市販されていない。

おわりに

現在, 我が国ではHFRSの発生は報告されていない。しかし, ヒトや齧歯類を対象にした疫学的調査・研究から, 広く齧歯類の間にはウイルスが存在し, 未診断の患者の存在も危惧されている。また, 近隣のアジア諸国はHFRSの流行国であり, 輸入感染症としても注意を払うべきである。感染症が疑われる原因不明の疾患に対する迅速な情報提供が望まれる。

- 4) Lokugamage N, et al: Epizootiological and epidemiological study of Hantavirus infection in Japan. *Microbiol Immunol* 48: 843-851, 2004.
- 5) 内田幸憲ほか：我が国におけるハンタウイルス感染症(腎症候性出血熱)の疫学的検証。腎炎・透析患者血清抗体価調査とそ族のハンタウイルス抗体調査。厚生労働省科学研究費 新興・再興感染症研究事業 輸入動物が媒介する動物由来感染症の実態把握及び防御対策に関する研究 平成 14 年度研究成果報告書, p6-22, 2003.
- 6) Kariwa H, et al: Detection of hantaviral antibodies among patients with hepatitis of unknown etiology in Japan. *Microbiol Immunol* 44: 357-362, 2000.
- 7) Arikawa J, et al: Epidemiology and epizootiology of Hantavirus infection in Japan. *Jpn J Infect Dis* 54: 95-102, 2001.
- 8) Lee JS, et al: Clinical manifestations and treatment of HFRS and HPS. In: *Manual of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome and Hantavirus Pulmonary Syndrome*(ed by Lee HW, et al), p17-38, WHO Collaborating Center for Virus Reference and Research (Hantavirus), Seoul, 1998.
- 9) 「感染症法に基づく医師からの都道府県知事等への届出のための基準の改正について」(平成 15 年 11 月 5 日 健医感発第 1105006 号 各都道府県・各政令市・各特別区衛生主管部(局)長宛 厚生省保健医療局結核感染症課長通知)

四類感染症

ハンタウイルス肺症候群

Hantavirus pulmonary syndrome (HPS)

有川二郎

Key words : 人獣共通感染症, 腎症候性出血熱 (HFRS), ハンタウイルス感染症, 齧歯類, 呼吸器疾患

はじめに

ハンタウイルス肺症候群 (Hantavirus pulmonary syndrome: HPS) はブニヤウイルス科のハンタウイルスを原因とする熱性疾患で、齧歯類を自然宿主とする人獣共通感染症である。HPS 発生は 1993 年、北米で発見されたが、その後、南米各国にも流行が存在することが明らかになった。HPS は急性の呼吸困難とショックを原因として高い死亡率 (約 30%) を示すため大きな問題になっている。

自然宿主となる齧歯類が南北アメリカ大陸にのみ生息しているため、本症の発生はこれまでのところ南北アメリカ大陸に限局し、我が国での発生例はない。しかし、HPS は '感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律' (以下、感染症法と記す) において患者の届出が必要な四類感染症に分類され、輸入症例への対応が求められている。

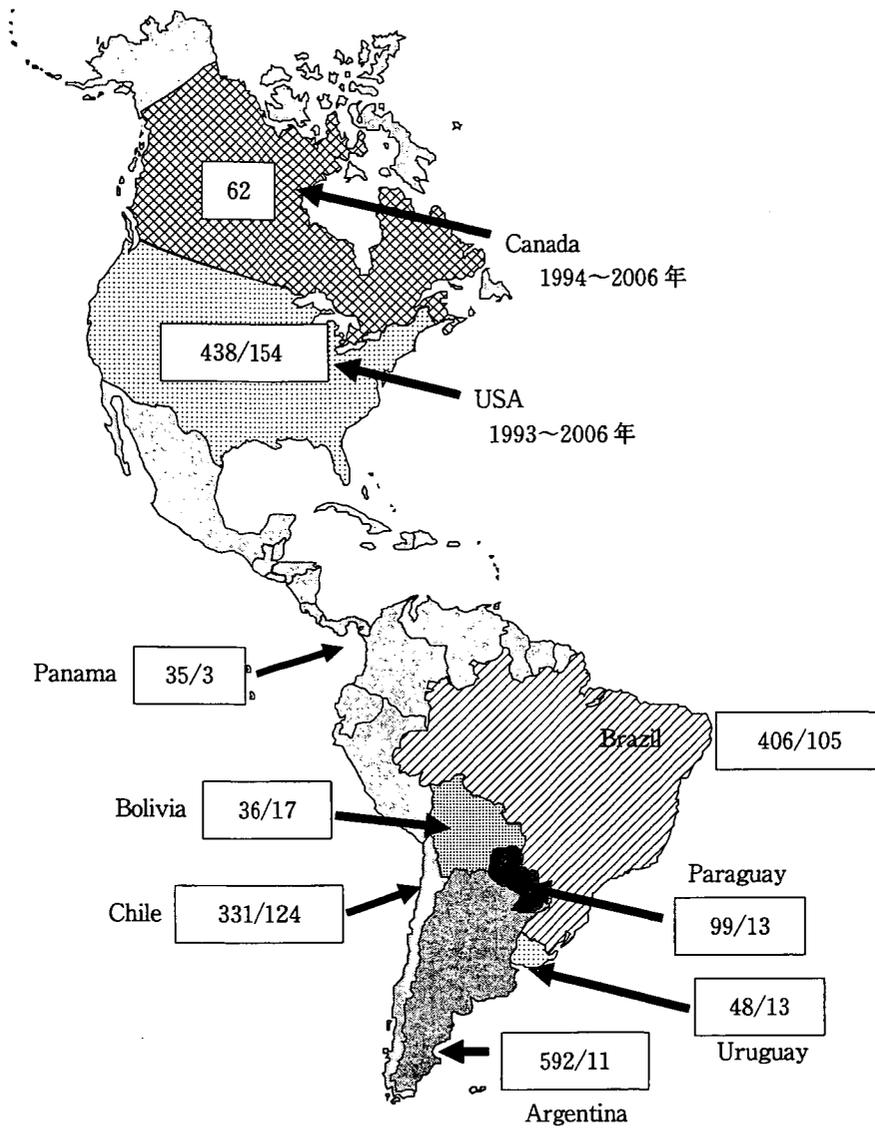
本稿では、HPS について、疫学と疾患の概要について述べたい。腎症候性出血熱 (hemorrhagic fever with renal syndrome: HFRS) の原因ウイルスも HPS ウイルスに近縁のハンタウイルスであるが、その流行はユーラシア大陸全域で発生している。HFRS の稿を参照されたい。

1. 疫学^{1,2)}

1993 年 5 月、米国南西部のニューメキシコ州、アリゾナ州、ユタ州およびコロラド州が直角に交わるいわゆる four corners region と呼ばれる地域で、インフルエンザ様症状を呈したあと急性の呼吸困難によって死亡する症例が相次いで報告された。当初報告された 24 例の重症例のうち 80% が死亡した。腺ペストやその他の呼吸器疾患の原因となる感染症、また、害獣駆除用の毒ガスが原因として疑われたがいずれも否定された。ナバホインディアンに発生が集中していたため、ナバホ病などと呼ばれ、ナバホインディアンの人たちに対する過剰な差別行動が起きた。

米国疾病管理センター (CDC) は、精力的な調査を行い、新しいタイプのハンタウイルスが原因であること、更にシカネズミという北米に広く生息する齧歯類が自然宿主となっていることを明らかにした。これらの発見を、最初の患者が報告されてから約 1 カ月以内という極めて短期間のうちに成し遂げたのである。その後の調査によって流行は北米全域に存在し、発生がナバホに限ったものではないことも明らかになり混乱は終息した。2006 年 5 月現在、438 例の全症例中では、白人 78%、アメリカインディア

Jiro Arikawa: Institute for Animal Experimentation, Hokkaido University Graduate School of Medicine 北海道大学大学院医学研究科附属動物実験施設



南米各国は1993~2004年までの成績

図1 南北アメリカにおけるHPS発生数(症例数/死亡数)
(文献⁴⁾より引用, 一部改変)

ン19%, 黒人2%, アジア1%である³⁾。

1993年の発生以来, 2006年5月までに全米32州から438例が報告され, うち154例が死亡した(35%) (図1, Pan American Health Organizationのホームページ⁴⁾より引用, 一部改変)。また, カナダでも1994~2006年までにアルバータ州を中心に62例が報告されている。死亡例総数は発表されていないが, 1994~99年までの32例ではうち12例(38%)が死亡していることから, 米国と同様の死亡率を示していると思われる。米国では, 1993年以降, 毎年20~50

例程度が報告されている。本症は急性の経過を特徴とし, 治療は対症療法に依存することから, 効果的な治療が困難で, 2000年以降の死亡率だけをみても依然として22~42%の高い死亡率を示している。

1993年以降, 南米諸国にもHPSが流行していることが明らかになってきた。2004年までの報告では, 南米の7つの国々から合計1,547例, 286死亡例(18.5%)である⁴⁾。そのほかにも未確認例が多数あるものと推察されている。南米ではコットンラットが主な自然宿主である。

2. 病原体と感染経路

ハンタウイルスはブニヤウイルス科ハンタウイルス属に分類される RNA ウイルスで、直径約 80~100 nm の球形でエンベロープをもつウイルスである。ハンタウイルスの中の、シンノンブレ型が北米で、南米ではアンデス型が HPS の原因となる主なウイルスである。自然宿主となる齧歯類は高い中和抗体を保有するにもかかわらず、不顕性に持続感染し、糞尿や唾液中にウイルスを長期間排泄する。感染齧歯類によって汚染された家屋を掃除する際、ウイルスを含む粉塵などにより呼吸器感染することが多い。これまで、ヒトからヒトへの伝播は確認されていない。しかし、唯一の例外として、1996 年にアルゼンチンとチリにまたがって発生した一流行がある⁵⁾。この流行では、ヒトからヒトへ直接伝播したことが、疫学的にもまた同一のウイルス遺伝子が各患者から得られたことなどにより強く示唆されている。幸い、再発は報告されていないが、死亡率が 50% にも達したことから、今後も注意が必要である。ダニなどの節足動物をベクターとすることを示唆する成績は得られていない。

3. 症 状

WHO ハンタウイルスレファレンスセンター出版の診断マニュアル⁶⁾、米国 CDC のホームページ (All About Hantaviruses)⁷⁾、また、感染症法に基づく届出の基準⁸⁾を基に、病態ならびに臨床診断に有効とされる所見を表 1 にまとめた。

それらによると、HPS は両側性の間質性肺浸潤および多くの場合、酸素吸入を必要とする呼吸障害を特徴とする熱性疾患ととらえることができる。前駆症状は、発熱、悪寒、筋肉痛、頭痛、咳、消化器症状である。肺の浮腫、水腫の急性の拡大が特徴で、入院直後の X 線写真では約 1/3 の症例で肺の浮腫の徴候が認められるが、48 時間後にはほぼ全例で間質性の浮腫が顕著に出現するという。同時に、多量の滲出液が胸腔内に急速に貯留する。このため、呼吸困難とショックが進行して高い死亡率につながる(図

表 1 HPS の病態と臨床診断に有効な所見

潜伏期	9~33 日間(多くは 2~3 週間)
前駆症状	発熱、頭痛、悪寒、筋肉痛、咳、消化器症状
臨床症状	頻呼吸、肺浮腫(水腫)、胸腔内滲出液貯留 急性経過(死亡例の多くが 8 病日以内)
標的臓器	肺
臨床所見	白血球増加、血小板減少、血液濃縮
臨床診断に有効な所見	・ 38.3 度以上の発熱 ・ 呼吸障害 ・ 入院後 1 週間以内の肺内滲出液貯留 ・ 流行地への渡航歴の有無

2, CDC ホームページより引用⁷⁾).

4. 診 断⁹⁾

HPS は感染症法によって、四類感染症に分類されている。このため、本症を診断した医師には、最寄りの保健所に即時届出の義務がある。HPS の診断マニュアルが国立感染症研究所から各衛生研究所などへ配布されているが、臨床的にハンタウイルス感染症が疑われる場合、最寄りの保健所や衛生研究所を通して検査を依頼する。病原診断としては、ELISA 法や間接蛍光抗体法によって、HPS ウイルスに対する IgM、IgG 抗体の検出、免疫組織化学的手法での組織中のウイルス抗原の検出や RT-PCR 法によるウイルス遺伝子の検出がある。

典型的実験室内診断項目は、血液濃縮、白血球の左方変移、好中球、白血球増加症、血小板減少症、免疫芽球の出現である。また、HPS は輸入感染症として注意すべき感染症であることから、診断に際しては、流行国への渡航歴や動物との接触の可能性についての聞き取りも重要である。

5. 治 療⁷⁾

対症療法による。HPS では経過が急速で死亡率が高いため、HPS が臨床的に疑われる場合、直ちに集中治療室に移し、呼吸困難と低血圧、ショックに対する迅速な処置を行う。肺浮腫出現の 2~3 日前に血小板が減少(13 万/mm³ 以下、



図2 HPS患者の胸部X線写真(文献⁷⁾より引用)

まれに2万/mm³以下)することが多く、集中治療開始の判断に有効である。リバビリンは効果が認められていない。

6. 予 防⁷⁾

感染予防のためには流行地では感染齧歯類の生息域に入らないように努め、また、齧歯類の進入を促すような食糧や残飯などの不用意な管理を行わないなどの対応が必要である。感染齧歯類の糞尿で汚染されている可能性のある家屋を掃除する場合、あらかじめ、洗剤や塩素系の消毒薬などで床面などを湿らせてから拭き取るなどして、塵埃の発生を極力避ける。

HPSのワクチンはまだ研究段階である。HPSとHFRS原因ウイルスは抗原性に隔たりが大きく、HFRSワクチンではHPSウイルスの感染予防はできないと考えられる。

感染齧歯類は、終生抗体を保有するので、流行防止対策や疫学的対策のためには齧歯類の抗体調査が有効である。

おわりに

米国におけるHPSの発見は1993年であるが、インディアンの記録などから遙か以前から北米の風土病として土着していたと考えられている。それが、近年の気候の変化によって、砂漠が緑化し、自然宿主であるシカネズミが大繁殖したことにより、流行が拡大したと考えられている。我が国では、幸いこれまでHPSの流行は発生していないが、地球規模の気象変化、また高速・大量輸送の現実から流行の起きる可能性も否定できない。様々な感染症に注意を払い、類似疾患に接したときの迅速な情報提供が望まれる。

■ 文 献

- 1) 有川二郎：ハンタウイルス感染症。ウイルス 46: 119, 1996.
- 2) Hughes JM, et al: Hantavirus pulmonary syndrome: An emerging infectious disease. Science 262: 850-851, 1993.
- 3) All About Hantaviruses. Case Information: Hantavirus Pulmonary Syndrome Case Count and Descriptive Statistics. CDC homepage (<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hanta/hps/noframes/caseinfo.htm>).
- 4) Number of Cases of Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS) (Region of the Americas, 1993-2004). Pan American Health Organization homepage (<http://www.paho.org/common/Display.asp?Lang=E&RecID=1971>).
- 5) Wells RM, et al: An unusual hantavirus outbreak in Southern Argentina: Person-to-person transmission? Emer Infect Dis 3: 171-174, 1997.
- 6) Lee JS, et al: Clinical manifestations and treatment of HFRS and HPS. In: Manual of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome and Hantavirus Pulmonary Syndrome (ed by Lee HW), p17, WHO Collaborating Center for Virus Reference and Research (Hantavirus), Seoul, 1998.
- 7) All About Hantaviruses. Hantavirus Pulmonary Syndrome Technical Information. CDC homepage (<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hanta/hps/noframes/phys/technicalinfoindex.htm>).

Bartonella tamiae sp. nov., a Newly Recognized Pathogen Isolated from Three Human Patients from Thailand[†]

Michael Kosoy,^{1*} Christina Morway,¹ Kelly W. Sheff,¹ Ying Bai,¹ James Colborn,¹ Linda Chalcraft,¹ Scott F. Dowell,² Leonard F. Peruski,³ Susan A. Maloney,³ Henry Baggett,³ Saithip Sutthirattana,³ Anussorn Sidhirat,⁴ Soichi Maruyama,⁵ Hidenori Kabeya,⁵ Bruno B. Chomel,⁶ Rickie Kasten,⁶ Vsevolod Popov,⁷ Jennilee Robinson,⁷ Alexander Kruglov,⁸ and Lyle R. Petersen¹

Centers for Disease Control and Prevention, Division of Vector Borne Infectious Diseases, Fort Collins, Colorado 80521¹; Centers for Disease Control and Prevention, Office of Global Health, Atlanta, Georgia 30333²; International Emerging Infections Program, Nonthaburi, Thailand 11000³; Ministry of Public Health, Nonthaburi, Thailand 11000⁴; Department of Veterinary Medicine, Nihon University, Fujisawa, Japan 2528510⁵; School of Veterinary Medicine, University of California, Davis, California 95616⁶; University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas 77555⁷; and Sechenov's Moscow Medical Academy, Moscow, Russia 11988⁸

Received 2 November 2007/Accepted 3 December 2007

Three strains of a novel *Bartonella* species (*Bartonella tamiae*) were isolated from human patients from Thailand. Sequence analysis of six chromosomal regions (16S rRNA, *gltA*, *groEL*, *ftsZ*, *rpoB*, and the intergenic spacer region) and phenotypical analysis supported the similarity of the three strains and placed them within the genus *Bartonella* separately from previously described species.

Several species of the genus *Bartonella* cause numerous disorders, and most are thought to be zoonoses (1, 3). These *Bartonella*-associated illnesses occur worldwide, including in Asia, and they encompass a broad clinical spectrum, including fever, skin lesions, lymphadenopathy, endocarditis, and abnormalities of the central nervous system, liver, eye, and bone tissues (5). There has been a report indicating that humans are being exposed to *Bartonella* species in Thailand, though the investigators did not isolate the agents (7).

We report the characterization of three *Bartonella* strains isolated from blood samples of patients from Khon Kaen Province, Thailand, that belong to a novel *Bartonella* species. These strains were identified during the screening of blood clot specimens from a prospective study performed to determine the etiology of febrile illnesses in Thailand. It is the first report of culture-confirmed *Bartonella* infection in humans in Thailand.

Blood clots were separated from sera, stored at -70°C , and shipped to the U.S. CDC (Fort Collins, CO) for testing. Two approaches were used for the isolation of *Bartonella* from human clots: (i) blood clots were cocultivated with Vero E6 cells at 35°C with 5% carbon dioxide for 7 days and then subcultured onto rabbit blood-enriched agar and (ii) blood clots were inoculated into a preenrichment liquid, the *Bartonella*-*Alpha*-*proteobacteria* growth medium (BAPGM) developed by Maggi et al. (6), and after 7 days of incubation at 35°C with 5% carbon dioxide were plated onto rabbit blood agar. The agar plates were incubated at 35°C with an aerobic atmosphere of 5% carbon dioxide for up to 30 days. The cultured bacteria were visualized with Gram stain by using standard light microscopy with an oil immersion objective at a magnification of 1,000 \times .

For negative staining, a drop of suspension was placed on a copper grid coated with Formvar-carbon film and allowed to adhere for 10 min. The grids with adherent bacteria were stained by placing them on a drop of 2% potassium-phosphotungstic acid and air dried. The grids were examined with a Phillips 201 electron microscope. For ultrathin sectioning, the bacterial suspension was fixed in a mixture of 2.5% formaldehyde, 0.1% glutaraldehyde, 0.03% trinitrophenol, and 0.03% CaCl_2 in 0.05 M cacodylate buffer (pH 7.2). Ultrathin sections were cut with a Leica-Reichert Ultracut S ultramicrotome, stained with 2% aqueous uranyl acetate and lead citrate, and examined with a Phillips 201 electron microscope.

The MicroScan rapid anaerobe identification panel (Dade Behring, Inc., West Sacramento, CA) was used to test the activities of preformed bacterial enzymes in accordance with the manufacturer's instructions on the preparation, incubation, and interpretation of the test results. For the study of antibiotic susceptibility, microbial suspensions were prepared according to a 0.5 McFarland standard from 5-day-old agar cultures and diluted 10-fold. Eight antibiotics (penicillin, cefotaxime, gentamicin, erythromycin, clindamycin, doxycycline, ciprofloxacin, and rifampin) diluted in Columbian agar supplemented with 5% sheep blood were tested. Results were read at the third and fifth days postinoculation.

Bacterial DNA was heat extracted at 95°C for 10 min from whole bacterial cells. Oligonucleotide primers were used for the amplification of single regions of the *Bartonella* citrate synthase (*gltA*), the cell division protein (*ftsZ*), the RNA polymerase beta-subunit (*rpoB*), the heat shock protein (*groEL*), and 16S rRNA genes, as well as the 16S-to-23S rRNA intergenic spacer (ITS) region. Positive and negative controls were included in each PCR to evaluate the presence of appropriately sized amplicons and possible contamination. Each PCR was conducted with a PTC-200 Peltier automated thermal cycler (MJ Research, Waltham, MA). PCR products were analyzed for the presence of amplicons of the correct size by

* Corresponding author. Mailing address: Centers for Disease Control and Prevention, Division of Vector Borne Infectious Diseases, 3150 Rampart Road, Fort Collins, CO 80521. Phone: (970) 266-3522. Fax: (970) 225-4257. E-mail: mkosoy@cdc.gov.

[†] Published ahead of print on 12 December 2007.

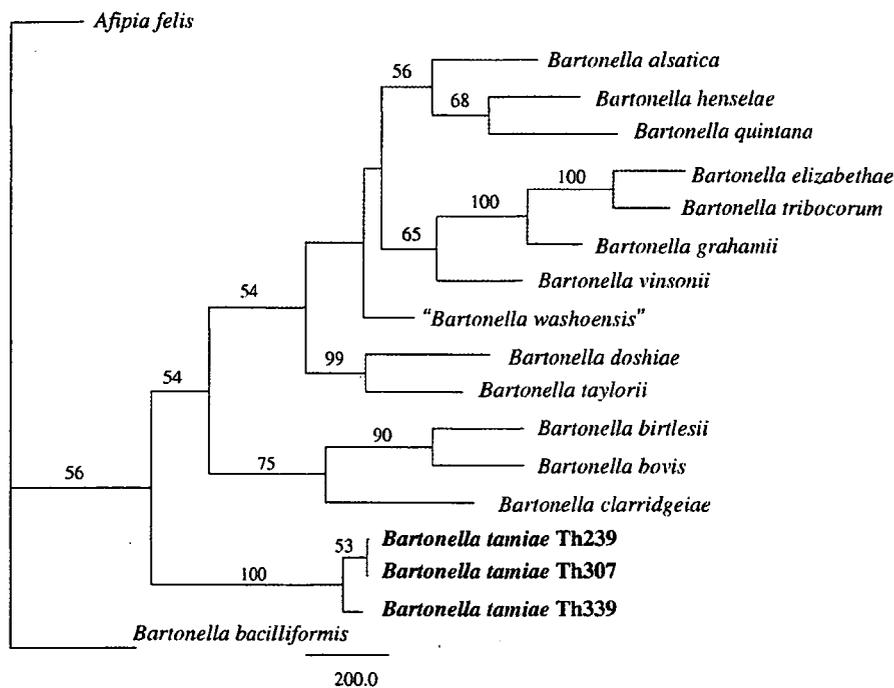


FIG. 1. Phylogenetic tree showing the positions of strains Th239, Th307, and Th339 among members of the genus *Bartonella* based on comparisons of concatenated sequences of the following six genes: the 16S rRNA gene, the citrate synthase gene *gltA*, the RNA polymerase beta-subunit gene *rpoB*, the cell division gene *ftsZ*, the heat shock protein genes *groEL*, and the 16S-to-23S rRNA ITS region sequences. The 16S rRNA gene from *Afipia felis* was included for outgroup comparison. Bootstrap values strongly support the position of these strains in a novel clade within the genus *Bartonella*; however, the values do not support separating the three strains into distinct species. Trees were constructed using a maximum likelihood-based distance algorithm and a GTR+I+G DNA substitution model using PAUP software. Numbers on branches indicate the bootstrap values derived from 500 replications. The bar indicates the number of nucleotide changes.

electrophoresis of 5 μ l of the product in 1.5% agarose gels containing ethidium bromide. Amplicons of the expected size were identified by size comparison to the positive control, and the resultant PCR products were purified using the QIAquick PCR purification kit (Qiagen, Germantown, MD) and sequenced in both directions using the same primers that were used for the PCR assay. Sequencing reactions were carried out with a PTC-200 Peltier thermal cycler, using the Quick Start dye terminator cycle sequencing kit (Beckman Coulter, Fullerton, CA).

Sequences were analyzed using Lasergene sequence analysis software (DNASTar, Madison, WI). The SeqMan program (DNASTar) was used to determine consensus sequences for the amplified region of the target genes, and the Clustal V program within Megalign (DNASTar) was used to align and compare homologous sequences. The sequences were then analyzed using PAUP 4.0 (Center for Biodiversity, Illinois Natural History Survey, Champaign, IL), and phylogenies were constructed using the maximum parsimony algorithm. To improve the statistical support of the phylogeny of the *Bartonella* genus, partial nucleotide sequences of six chromosomal regions (16S rRNA, 1,216 bp [final sequence length]; *ftsZ*, 788 bp; the ITS region, 1,076 bp; *gltA*, 323 bp; *groEL*, 825 bp; and *rpoB*, 1,209 bp) from 17 *Bartonella* strains were aligned and trimmed individually using MEGA version 3.1 and then concatenated in a multilocus sequence typing approach (Fig. 1). Multiple-sequence alignments were analyzed using the PAUP 4.0 software program, and phylogenies were constructed by using a dis-

tance-based likelihood method with the GTR+I+G DNA substitution model, as chosen by Modeltest v3.1. Trees were rooted using *Afipia felis* as the outgroup; because it was intended to be used solely for rooting the tree and not for phylogenetic comparison, only the 16S rRNA gene of *A. felis* was used. Missing sequences were treated as missing data.

Strain Th239 was isolated from a 38-year-old male patient who was admitted to the hospital with fatigue, myalgia, a headache, a maculopapular rash that had lasted for 22 days, and a fever that had lasted for 6 days. Strain Th239 was obtained by the cocultivation of blood with Vero E6 cells. After 7 days, the suspension was found to be positive by PCR amplification of a *Bartonella*-specific fragment of the *gltA* gene. Subsequently, the inoculated Vero E6 cells were subcultured on rabbit blood agar, and very small colonies appeared on the agar 17 days postinoculation. The growth rate increased after several sequential subculturing passages of the collected bacterial suspension. After each passage, the suspensions of the Vero E6 cells were PCR positive for amplification of the targeted piece of the *gltA* gene.

Strain Th307 was obtained from a 41-year-old female admitted to the hospital with an initial diagnosis of a pterygium in each eye. The strain was isolated after the inoculation of the patient's blood clot into preenrichment BAPGM. After a 7-day incubation, the suspension was found to be positive for *Bartonella* organisms by PCR using the *gltA* gene as a target. The inoculated medium was then placed on rabbit blood agar and incubated at 35°C with 5% CO₂. *Bartonella*-like colonies were

observed after 5 days of cultivation and confirmed to be positive by PCR.

Strain Th339 was obtained from a 12-year-old male patient admitted to the hospital with fever, fatigue, myalgia, a headache, and a petechial rash on his arms and legs that had lasted for 2 days. The strain was isolated after the inoculation of the patient's blood clot into preenrichment BAPGM and a 10-day incubation. Inoculated medium was then placed on rabbit blood agar and incubated at 35°C with 5% CO₂. *Bartonella*-like colonies were observed on the agar plate after an additional 12 days.

BLAST searches indicated that all sequences of the 16S rRNA, *gltA*, *groEL*, *ftsZ*, *rpoB*, and the ITS region of strains Th239, Th307, and Th339 are closely related to the homologous sequences of various *Bartonella* species and unnamed *Bartonella* strains. Phylogenetic analyses based on the parsimony method (heuristic search), neighbor joining, and MegAlign alignments of all sequences (16S rRNA, *gltA*, *groEL*, *ftsZ*, *rpoB*, and the ITS region) supported the novelty of the new isolate and suggested a distant phylogenetic lineage in the genus *Bartonella*. Phylogenetic analysis of a concatenated, multiple-sequence alignment of the 16S rRNA, *gltA*, *ftsZ*, *groEL*, *rpoB*, and ITS region nucleotide sequences using a distance-based maximum likelihood algorithm supported the placement of the new isolates within a distinct phylogenetic lineage of the *Bartonella* genus (Fig. 1).

The structures of phylogenetic trees and the percentages of divergence between the sequences of the 16S ribosomal genes of strains Th239, Th307, and Th339 and sequences in the GenBank nucleic acid database demonstrated that these strains were close to representatives of the genus *Bartonella*. The genetic distances between the isolates and representatives of the genus *Brucella*, which is the taxonomic group closest to *Bartonella*, were evidently greater than the distances between these isolates and other *Bartonella* species. The 16S rRNA gene sequence analysis indicated that these three strains represent a distant phylogenetic lineage in the genus *Bartonella*. The 16S rRNA sequences of strains Th239, Th307, and Th339 exhibited the closest phylogenetic relationship with three sequences of three uncultured *Bartonella* species clones (pAJ203 [AY370185], pAJ208 [AY370186], and pAJ210 [AY370187]) obtained from the honeybee *Apis mellifera* (4).

Because of the genetic similarity among the strains, only one strain, Th239, was used for further phenotypical characterization. Gram staining of isolate Th239 revealed rod-shaped, gram-negative bacilli that were small, straight, and slightly curved. Transmission electron microscopy of negatively stained bacteria showed small, rounded rods ranging from 0.7 to 1.2 μm in length and 0.5 to 0.6 μm in width. Some bacteria had bundles of fibrils approximately 15 nm thick and 30 nm in length with a periodicity ranging from 30 to 120 nm and with polar distribution (Fig. 2A). Examination of ultrathin sections revealed typical gram-negative morphology with a wavy cell wall. The bacteria appeared to be approximately 0.3 μm by 0.8 μm (Fig. 2B). Therefore, the sizes of the organisms, taking into account measurements from both ultrathin sections and negative staining, appear to range from 0.3 to 0.6 μm in width and from 0.7 to 1.2 μm in length.

Most of the biochemical properties of strain Th239 were typical for bacteria of the *Bartonella* genus. Specifically, enzymatic hydrolysis results were negative for *p*-nitrophenyl-beta-D-galactopy-

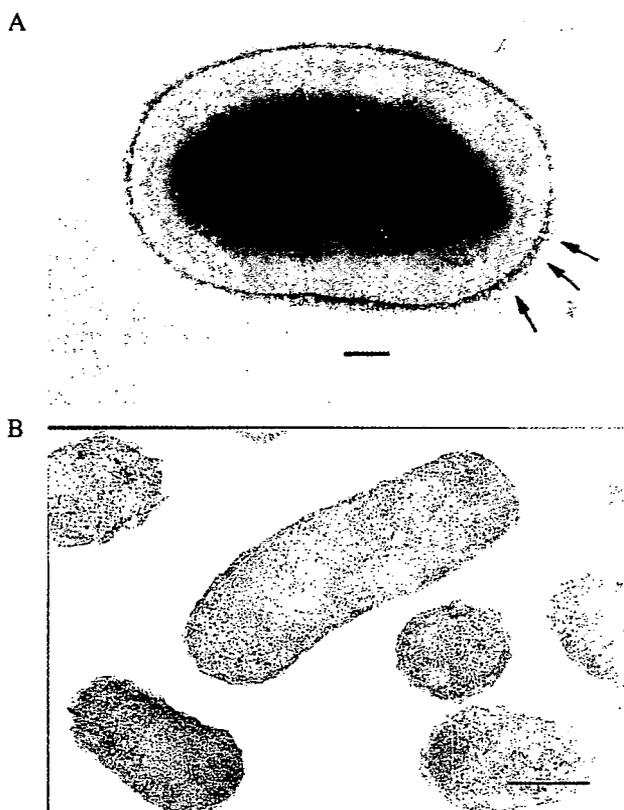


FIG. 2. Ultrastructure of *Bartonella tamiae* (strain Th239). (A) Strain Th239 after gram-negative staining showing bundles of fibrils closer to its pole (arrows). Bar = 250 nm. (B) Ultrathin section of bacterial suspension showing typical gram-negative cell walls of *Bartonella tamiae* organisms. Bar = 250 nm.

ranoside, *p*-nitrophenyl-alpha-D-galactopyranoside, *p*-nitrophenyl-*N*-acetyl-beta-D-glucosaminide, *p*-nitrophenyl-alpha-D-glucopyranoside, *o*-nitrophenyl-beta-D-glucopyranoside, *p*-nitrophenyl-alpha-L-fucopyranoside, *p*-nitrophenyl-alpha-D-mannopyranoside, L-proline-beta-naphthylamide, L-pyrrolidonyl-beta-naphthylamide, trehalose, urea, indole, and nitrate. Positive reactions were observed in the enzymatic hydrolysis of bis-*p*-nitrophenyl-phosphate, *p*-nitrophenyl-phosphate, L-leucine-beta-naphthylamide, L-lysine-beta-naphthylamide (acid and alkaline), DL-methionine-beta-naphthylamide, glycylglycine-beta-naphthylamide, glycine-beta-naphthylamide, L-arginine-beta-naphthylamide, L-tryptophane-beta-naphthylamide, and 3-indoxyl-phosphate. The unique property of strain Th239 in contrast to other *Bartonella* strains was its 3-indoxylphosphate activity.

The following MICs of antibiotics were observed with strain Th239: penicillin, 4 μg/ml; cefotaxime, >4 μg/ml; gentamicin, 0.5 μg/ml; erythromycin, >4 μg/ml; clindamycin, 32 μg/ml; doxycycline, 4 μg/ml; ciprofloxacin, 8 μg/ml; and rifampin, 4 μg/ml.

Our findings support the possibility of *Bartonella* strains being causes of human disease in Thailand. Two of the three patients were febrile, and all three had clinical and laboratory findings similar to those found for patients infected with other forms of bartonellosis (5). Mild anemia observed in all patients is presumed to have resulted from the infection of red blood cells, and headache, myalgia, and abnormalities in liver func-

tion, consistent features in these three patients, are commonly identified in other *Bartonella* infections.

All three patients reported trapping or killing rats in their houses, and two of them reported recent rat exposures within the 2 weeks prior to the onset of illness. Further investigation is needed to determine the animal reservoir and any possible vectors for *B. tamiae*. Previous investigations of rodents of northern Thailand demonstrated that 9% of the tested animals were *Bartonella* culture positive (2), and phylogenetic analysis indicated a high diversity of the *Bartonella* strains obtained from Thai rodents. Also, *Bartonella* species have been identified in cats and fleas from Thailand (8, 9). However, to date, no homologous mammalian or flea *Bartonella* sequences phylogenetically similar to *B. tamiae* have been identified.

Based on a combination of genetic and phenotypic characteristics, we consider these described strains to be representatives of a novel *Bartonella* species. *Bartonella tamiae* (tam.i'ae. N.L. fem. gen. n. *tamiae*, of Tami) Fisk is the name proposed to honor the late Tamara (Tami) Fisk, who organized the febrile illness study in Thailand from which this bacterial species originated. The prototype strain (Th239) isolated from the blood of a Thai patient has been deposited in the American Type Culture Collection (ATCC BAA-1343), the National Collection of Type Cultures (United Kingdom, NCTC 13398), and the Japan Collection of Microorganisms (JCM 14580).

Nucleotide sequence accession numbers. Sixteen unique nucleotide sequences were identified among the obtained three isolates. The three *gltA* sequences were assigned the GenBank accession numbers DQ395177 (strain TH239), EF605279 (strain TH307), and EF605280 (strain TH339). The *ftsZ* sequences were assigned the accession numbers DQ395178 (TH239), EF605281 (TH307), and EF605282 (TH339). The 16S-to-23S ribosomal ITS region sequences were assigned the accession numbers DQ395180 (TH239), EF605283 (TH307), and EF605284 (TH339). The *groEL* sequence was assigned the GenBank accession number DQ395179 (TH239). The *rhoB* sequences were assigned the accession numbers EF091855

(TH239), EF605285 (TH307), and EF672730 (TH339). The novel 16S ribosomal gene sequences were assigned the accession numbers DQ395176 (TH239), EF672728 (TH307), and EF672729 (TH339).

This project was supported by the International Emerging Infections Program and the Global Disease Detection Network of the U.S. Centers for Disease Control and Prevention.

For their support and collaboration, we are indebted to Khanchit Limpakarnjanarat of the IIEP; Akradeth Pensiri, Chawalit Nilvarangkul, Kamol Srilom, and Somjit Dechasatien of the Kohn Kaen Provincial Health Office; Kasem Pataralitikon and the staff at Nong Song Hong Hospital; and Aumporn Ratanaparinya and the staff at Kranuan Crown Prince Hospital.

REFERENCES

1. Anderson, B. E., and M. A. Neuman. 1997. *Bartonella* spp. as emerging human pathogens. *Clin. Microbiol. Rev.* 10:203–219.
2. Castle, K. T., M. Kosoy, K. Lerdthusnee, L. Phelan, Y. Bai, K. L. Gage, W. Leepitakrat, T. Monkakka, N. Khilaimanee, K. Chandranoi, J. W. Jones, and R. E. Coleman. 2004. Prevalence and diversity of *Bartonella* in rodents of northern Thailand: a comparison with *Bartonella* in rodents from southern China. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 70:429–433.
3. Jacomo, V., P. J. Kelly, and D. Raoult. 2002. Natural history of *Bartonella* infections (an exception to Koch's postulate). *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 9:8–18.
4. Jeyaprakash, A., M. A. Hoy, and M. H. Allsopp. 2003. Bacterial diversity in worker adults of *Apis mellifera capensis* and *Apis mellifera scutellata* (Insecta: Hymenoptera) assessed using 16S rRNA sequences. *J. Invertebr. Pathol.* 84:96–103.
5. Koehler, J. E. 1996. *Bartonella* infections. *Adv. Pediatr. Infect. Dis.* 11:1–27.
6. Maggi, R. G., A. W. Duncan, and E. B. Breitschwerdt. 2005. Novel chemically modified liquid medium that will support the growth of seven *Bartonella* species. *J. Clin. Microbiol.* 43:2651–2655.
7. Maruyama, S., S. Boonmar, Y. Morita, T. Sakai, S. Tanaka, F. F. Yamaguchi, H. Kabeya, and Y. Katsube. 2000. Seroprevalence of *Bartonella henselae* and *Taxoplasma gondii* among healthy individuals in Thailand. *J. Vet. Med. Sci.* 62:635–637.
8. Maruyama, S., T. Sakai, Y. Morita, S. Tanaka, H. Kabeya, S. Boonmar, A. Poapolathep, T. Chalarnchaikit, C. Chang, R. Kasten, B. Chomel, and Y. Katsube. 2001. Prevalence of *Bartonella* species and 16S rRNA gene types of *Bartonella henselae* from domestic cats in Thailand. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 65:783–787.
9. Parola, P., O. Y. Sonogo, K. Lerdthusnee, Z. Zeaiter, G. Chauvancy, J. P. Gonzalez, R. S. Miller, S. R. Telford III, C. Wongsrichanalai, and D. Raoult. 2003. Identification of *Rickettsia* spp. and *Bartonella* spp. in fleas from Thai-Myanmar border. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 990:173–181.

吸血昆虫と新興感染症

丸山 総一¹

要 約

現在、人に病原性を有すると考えられている *Bartonella* 属菌は、*B. bacilliformis*, *B. quintana*, *B. henselae*, *B. clarridgeiae*, *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii*, *B. elizabethae*, *B. grahamii*, *B. vinsonii* subsp. *arupensis* で、いずれも、人、犬、猫、齧歯類などの自然宿主の赤血球内に寄生しており、宿主間の伝播には吸血昆虫が関与している。特に、猫ひっかき病は、最も多くみられる *Bartonella* 感染症で、*B. henselae* が主要な原因である。猫から受けた創傷や咬傷が原因で発症する。猫間の伝播にはネコノミが関与している。患者の主な症状は、受傷部の丘疹、水疱、支配リンパ節の一側性の腫脹、発熱で、まれに、脳炎、パリノー症候群、骨溶解性病変、心内膜炎等を起こす。病原巢の猫は、ほとんど症状を示さない。

キーワード： *Bartonella*, 人獣共通感染症, 猫ひっかき病, 吸血昆虫, ベクター

WHOの定義によると、新興感染症 emerging infectious diseases とは「かつては知られていなかった、この20年間に新しく認識された感染症で、局地的に、あるいは国際的に公衆衛生上の問題となる感染症」とされている。この定義は1990年に初めて発表されたものであるため、1970年以降に発生したものが新興感染症として扱われている。

表1は、ここ30年間で発見された主な新興感染症であるが、この中で吸血昆虫あるいは節足動物による疾病は、ライム病、エーリキア症、猫ひっかき病 (Cat-scratch disease; CSD) がある。本書は「ダニと新興再興感染症」として企画されているので、ライム病とエーリキア症を第1に取り上げるべきであるが、本書の別の項でそれぞれ詳細に記載されているので、これらの疾病はそちらに譲ることとする。猫ひっかき病は猫から猫への伝播にノミが関与する人獣共通感染症であるため、ダニ媒介性の新興感染症のリストから外れることになるが、幸いなことに本項では、「吸血昆虫と新興感染症」というタイトルをいただいた。また、猫ひっかき病の病原体と同属の *Bartonella* 属菌の中には、ダニによって媒介される菌種もあり、その中にはヒト、動物双方に病原性を示すものがあることが判明している。そこで、本項では、*Bartonella* 属菌による主要な新興感染症である猫ひっかき病を中心に、吸血昆虫と

Bartonella 感染症について記載したい。

Bartonella 属菌の分類とその性状

Bartonella 属の菌は、Proteobacteria 門、Alphaproteobacteria 綱、Rhizobiales 目、*Bartonella* 科、*Bartonella* 属に分類されている。*Bartonella* は一科一属の細菌で、現在、20種3亜種が知られている。*Bartonella* 属菌は、グラム陰性、多型性小桿菌 (0.5~0.6×1.0 μm) で、通常カタラーゼ、オキシダーゼ陰性で、炭水化物からの酸産生もない。多くの種は、偏好性で発育に赤血球成分 (ヘミン) を必要とし、5%CO₂, 35~37℃の培養下でコロニー形成まで10日以上有する。*B. bacilliformis* は25~30℃、*B. peromysci* は20~28℃で培養する。培地上では溶血性は示さない。*B. schoenbuchensis*, *B. bacilliformis* および *B. clarridgeiae* は一極性の鞭毛を保有する。いずれの菌種もほ乳類を自然病原巢とし、その宿主特異性は高い。宿主体内では赤血球内や内皮細胞内に寄生しており、その侵入には線毛が関与している。

人に病原性を有する菌種は10種 (2亜種を含む) が知られているが、*B. bacilliformis* と *B. quintana* は人が病原巢である。*B. henselae*, *B. clarridgeiae*, *B. koehlerae* は猫、*B. vinsonii* subsp. *berkhoffii* は犬、*B. elizabethae*, *B. grahamii*, *B. vinsonii* subsp. *arupensis* は野生齧歯類を、*B. alsatica* は野兎、*B. washoensis* はジリスを自然病原巢

¹日本大学生物資源科学部獣医学科獣医公衆衛生学研究室
〒252-8510 神奈川県藤沢市亀井野1866
Tel & Fax: 0466-84-3386
E-mail: maruyama@brs.nihon-u.ac.jp

表1. 過去30年間に発見された主な新興感染症

年	疾病名	病原体	自然病原巣・感染源(ベクター)	症状・発地域など
1976	エボラ出血熱	ウイルス	不明	ザイール, スーダンで発生
〃	クリプトスポリジウム症	原虫	飲料水	下痢, 世界各国で発生
1977	レジオネラ症	細菌	エアコン, 水	アメリカで発見
〃	カンピロバクター腸炎	細菌	食鳥肉, 汚染食品	食中毒起因菌, 世界各国で発生
1980	ヒトT細胞白血病	ウイルス	ヒト	日本, カリブ海の地方病
1981	エイズ	ウイルス	ヒト	アメリカ, アフリカで流行
1982	ライム病	細菌	野生齧歯類(マダニ)	アメリカで発見, 北半球で発生
〃	毒素ショック症候群	細菌	タンポン	黄色ブドウ球菌が原因
〃	腸管出血性大腸菌症	細菌	牛	アメリカで発見, 溶血性尿毒症症候群
1983	ヘリコバクター感染症	細菌	ヒト	胃潰瘍, 胃ガンの原因
1985	牛海綿状脳症	プリオン	綿羊, 牛	イギリスで流行, 肉骨粉や代用乳が原因?
1987	人単球性エーリキア症	リケッチア	オジロジカ(マダニ)	アメリカで報告
1988	突発性発疹	ウイルス	ヒト	1歳以下の乳児に発生
〃	E型肝炎	ウイルス	ヒト, 野生動物?	野生動物の生肉で発生(日本)
1989	C型肝炎	ウイルス	ヒト	輸血で感染
1990	ベネズエラ出血熱	ウイルス	トウマウス	ベネズエラで発生, 新種のアレナウイルス
1992	ベンガル型コレラ(O139)	細菌	水, 汚染食品	O1コレラと同様の症状
〃	猫ひっかき病	細菌	猫(ネコノミ)	世界各国で発生
1993	ハンタウイルス肺症候群	ウイルス	シカネズミ	南北アメリカ大陸でのみ発生
1994	ヘンドラウイルス感染症	ウイルス	オオコウモリ	オーストラリアで発生, 馬とヒトに致死感染
〃	人顆粒球性エーリキア症	リケッチア	野生齧歯類(マダニ)	アメリカ, ヨーロッパで発生
〃	ブラジル出血熱	ウイルス	不明	ブラジルで発生, 新種のアレナウイルス
1996	オーストラリア・リッサウイルス	ウイルス	コウモリ	狂犬病類似の疾病
1997	鳥インフルエンザ(H5N1)	ウイルス	鳥	香港, 東南アジアで流行
〃	ニパウイルス感染症	ウイルス	オオコウモリ	マレーシアで発生, 豚, ヒトに致死感染
2003	SARS	ウイルス	不明	中国~世界各地で発生, 呼吸器感染

表2. 人に病原性を有するBartonella属菌の病原巣と主なベクター

菌種	自然病原巣	ベクター	人に対する病原性
<i>B. bacilliformis</i>	人	スナバエ類(<i>Lutzomias sp.</i>)	カリオン病, オロヤ熱, 細菌性血管腫
<i>B. quintana</i>	人	ヒトシラミ(<i>Pediculus humanis</i>)	塹壕熱, 細菌性血管腫, 心内膜炎
<i>B. henselae</i>	猫	ネコノミ(<i>Ctenocephalides felis</i>)	猫ひっかき病, 細菌性血管腫, 肉芽腫性肝炎 肝臓紫斑病, ぶどう膜炎, 結膜炎など
<i>B. clarridgeiae</i>	猫	ネコノミ(<i>Ctenocephalides felis</i>)	猫ひっかき病
<i>B. koehlerae</i>	猫	ネコノミ(<i>Ctenocephalides felis</i>)	心内膜炎
<i>B. vinsonii</i> subsp. <i>berkhoffii</i>	コヨーテ・犬	クリイロコイタマダニ (<i>Rhipicephalus sanguineus</i>) など	心内膜炎
<i>B. elizabethae</i>	齧歯類	不明	心内膜炎, 視神経網膜炎
<i>B. grahamii</i>	齧歯類	ネズミノミの一種 (<i>Ctenophthalmus nobilis</i>)	視神経網膜炎
<i>B. vinsonii</i> subsp. <i>arupensis</i>	齧歯類	シカダニ(<i>Ixodes scapularis</i>)	発熱, 心内膜炎, 菌血症
<i>B. alsatica</i>	野兎	不明	心内膜炎
<i>B. washoensis</i>	ジリス	不明	心内膜炎

としている。

多くのBartonella属菌の動物間の伝播には、ベクターが関与していると考えられている。現在まで人に対する病原性が明らかになっているBartonella属菌とベクター、病態の関係は表2に示すとおりである。

吸血昆虫が関与するBartonella感染症の病態

1. 猫ひっかき病

CSDは現代社会で最も一般的にみられるBartonella感染症で、その主要な病原体は*B. henselae*である。*B.*

*clarridgeiae*もまれに定型的、非定型的なCSDを起こすことがある。定型的なCSDでは、猫から受傷後、3~10日に受傷部すなわち菌の侵入部位(通常、手指や前腕)に虫さされに似た病変が形成され、丘疹から水疱に(図1-a)、また、一部では化膿や潰瘍に発展する場合もある。これらの初期病変から1、2週間後にリンパ節の腫脹が現れる。リンパ節炎は一般に一側性で、鼠径部、腋下(図1-b)あるいは頸部リンパ節に多く現れる。わが国の130名のCSD患者のうち、リンパ節の腫脹を呈した患者は84.6%で、そのうち33%は頸部、27%

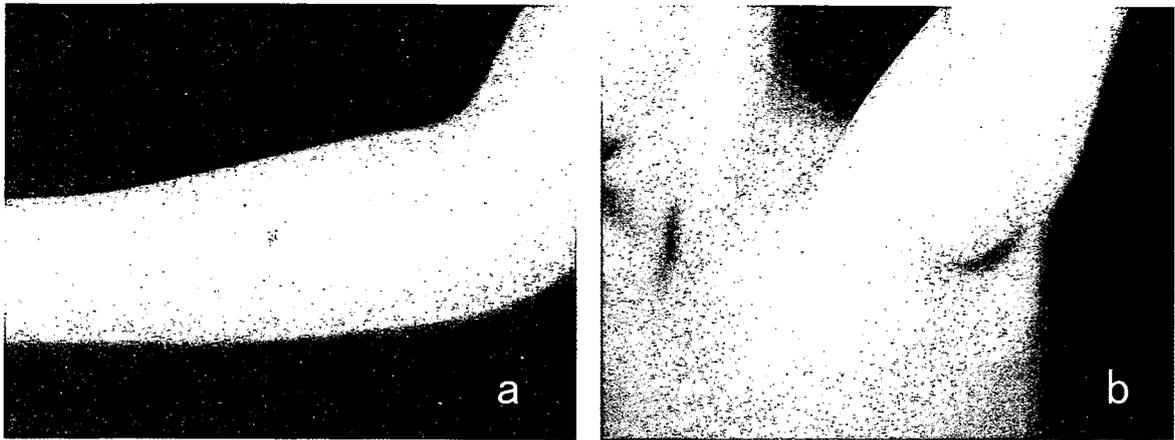


図1. 猫ひっかき病の皮膚所見

a 猫から受傷後2週間目に出来た丘疹(左前腕部)
(日本大学生物資源科学部, 丸山総一)

b 腋窩リンパ節が鶏卵大に腫脹した例(6才, 男子)
(公立八女総合病院, 吉田博博士)

が腋窩部, 18%が鼠径部のリンパ節であった(Murakami et al., 2002). 通常, リンパ節の腫脹は疼痛を伴い, 数週から数ヶ月間持続する. 多くの症例で全身感染の徴候, すなわち, 発熱, 悪寒, 倦怠, 食欲不振, 頭痛等を示すが, 一般に良性で自然に治癒する.

CSDの非定型的な症状は5~10%の割合で発生する. 症状としては, パリノー症候群(耳周囲のリンパ節炎, 眼球運動障害等), 脳炎, 骨溶解性の病変, 心内膜炎, 肉芽腫性肝炎, あるいは血小板減少性の紫斑等を示す. 脳炎はCSDの最も重篤な合併症の一つで, リンパ節炎を発症してから2~6週後に発症する(Carithers & Margileth, 1991). ほとんどの例で後遺症なしに完全に治癒する.

2. 細菌性血管腫

細菌性血管腫(Bacillary angiomatosis; BA)は*B. quintana*, および*B. henselae*によって起こる.*B. henselae*が原因となるBAの多くは, 免疫不全状態の人に発生する. BAは上皮様血管腫症(epithelioid angiomatosis)ともいわれ, 血液の充満した囊腫を特徴とする皮膚の血管増殖性疾患で, 臨床的にカボシ肉腫のような紫色や無色の小胞あるいは囊胞性皮膚病変である. 実質臓器に囊腫が波及した場合, 細菌性肝臓紫斑病(bacillary peliosis hepatis), 脾臓性紫斑病(splenic peliosis)とよばれる.

3. 塹壕熱

*B. quintana*が原因である. 塹壕熱は第一世界大戦中に約100万人の兵士が罹患した5日熱(quintan fever: *B. quintana*の名前の由来ともなった), Wolhynia熱としても知られている. 潜伏期は15-25日で, 軽度の発熱から重症の者まで様々な臨床像がみられる. 通常, 突然の発熱に始まり, しばしば激しい頭痛と足の痛みが一

定期間持続する. 足の痛みは時に重篤で, 特に脛骨に現れる. 患者の舌には舌苔が生え, 結膜充血, 斑状紅斑性丘疹, 背部痛, 筋肉痛等が生じることがある. 慢性患者では貧血を起こすことがある. 死亡例はない.

4. 心内膜炎

B. quintana, *B. henselae*, *B. elizabethae*, *B. koehlerae*, *B. alsatica*, *B. washoensis*および*B. vinsonii* subsp. *berkhoffii*が細菌性心内膜炎に関与することが知られている.

*B. quintana*は, HIVに感染したホモセクシャルの人やアルコール中毒患者で心内膜炎を起こす.

*B. henselae*の心内膜炎は, 猫ひっかき病の非定型的な症状として認められ, 特に猫との接触がある心臓弁膜症患者に多くみられる.

最近の研究では, 人の心内膜炎の3%が*Bartonella*属菌の感染による可能性が高いことが報告されている(Maurin et al., 1997). これらの事実から, 抗生物質で治療をしていないにもかかわらず, 通常の血液検査で菌の培養が陰性の心内膜炎患者を診断する際, *Bartonella*の感染を疑う必要があるものと思われる.

B. vinsonii subsp. *berkhoffii*も人に心内膜炎を起こす可能性が示されているが, 報告された症例では本菌に対する抗体とPCR法でその遺伝子が検出されたのみで, 患者の血液からは本菌は分離されていない(Roux et al., 2000).

5. その他の疾病

その他の*Bartonella*属菌が起こす疾病として, *B. bacilliformis*によるペルーイボ病(Verruga peruana), オロヤ熱, カリオン病などがある. ペルーイボ病は南アメリカのアンデス地方で流行しているリューマチ痛と発熱を伴う皮膚や粘膜に生じる多発性結節性の血管病

変である。感染数ヶ月後に、首、顔、体幹に果物のクランベリーに似た肉芽腫性病変が現れる。さらに、粘膜や内臓表面にも病変が現れる場合がある。組織学的にこれらの結節性病変は、内皮細胞の増殖を伴う血管病変である。

オロヤ熱は高熱、敗血症、および溶血性貧血を伴う全身性疾患である。2-6週間の潜伏期の後、高熱、悪寒、頭痛が現れる。これらの症状が急速に進行した場合、筋肉痛、関節痛、リンパ節炎、情緒不安などを起こす。さらに、髄膜炎、アングナ、呼吸困難などの循環器症状、発作といった合併症を起こすことがある。これらの症状のほとんどは、*B. bacilliformis*の赤血球内への侵入と増殖に関連したものである。

カリオン病は*B. bacilliformis*によって起こるペルーイボ病、オロヤ熱などの症候群をいう。ちなみに、本病名はペルーイボ病の研究中に本症で死亡したペルーの医学生Daniel Carionにちなんで付けられたものである。

近年、齧歯類を病原巣とする*B. grahamii*のDNAが視神経網膜炎を起こした患者の眼房水から検出されたことから、本菌が人に対しても病原性を有することが示唆されている(Kerkhoff et al., 1999)。しかしながら、人への感染経路は明らかにされていない。

Bartonella感染症とベクター

1. スナバエ

*B. bacilliformis*は、スナバエの仲間(*Lutzomyia* spp.)により伝播される。ペルーではスナバエ(*L. verrucarum*)の分布と*Bartonella*感染症の流行地との関連性がみられている。このスナバエはエクアドルの*Bartonella*感染症の流行地域ではみられないが、他の近縁種のスナバエが存在する。アカゲザルの間で*B. bacilliformis*の感染がマダニ(*Dermacenter andersoni*)により伝播されたことから、スナバエ以外の節足動物が本菌の感染に関与している可能性も指摘されている(Maurin et al., 1997)。

2. シラミ

ヒトシラミ(*Pediculus humanis*)は*B. quintana*を伝播することが知られている。フランス(Roux & Raoult, 1999)、ロシア(Rydkina et al., 1999)、日本(Sasaki et al., 2002)などのホームレスの人に寄生したシラミから本菌の遺伝子が検出されている。フランスで930人のホームレスの人を対象に、シラミ媒介性の感染症を調査したところ、50人(5.3%)の血液から*B. quintana*が分離されている(Brouqui et al., 2005)。実験的にアタマシラミ(*Pediculus humans capitis*)が本菌を伝播することが示されているが、自然条件下でその伝播が起こっているか

は不明である(Maurin et al., 1997)。

3. ノミ

CSD患者は、ネコノミ(*Ctenocephalides felis*)が多く寄生した子猫を飼育している人で多発しており(Koehler et al., 1994)、また、*B. henselae*保菌猫に寄生していたネコノミからも本菌が分離されたこと(Gurfield et al., 1997)や猫から採取したノミの33.3%(12/36)から*B. henselae*のDNAが検出されていること(石田ら, 2001)から、ネコノミが*B. henselae*のベクターである可能性が示唆された。さらに、米国の猫(Jameson et al., 1995)の調査から、気候が温暖で湿潤な地域では本菌の抗体陽性率が高いのに対し、寒冷な地域で低かったことから、本症はノミを含む節足動物の分布と関係している可能性が示されている。Chomelら(Chomel et al., 1996)は、*B. henselae*菌血症の猫から採取したノミを5匹のSPF猫に寄生させたところ、SPF猫は数週間後に全て菌血症になったことから、*B. henselae*の猫間の伝播にネコノミが関与していることを実験的に明らかにした。また、ノミの腸管内で*B. henselae*が長期間生存すること(Higgins et al., 1996)や感染猫の血液を吸血したノミの糞を他の猫に接種することで、感染が成立することも報告されている(O'Reilly et al., 1999)。日本の猫でもノミが本菌の重要なベクターであることが血清疫学的に示されている(Maruyama et al., 2003)。猫ではグルーミングの際に感染ノミを口腔内に取り込んだり、ノミの糞便中に排泄され猫の体表に付着した菌に歯牙や爪が汚染されることにより、猫間あるいは猫から人へ創傷感染するものと思われる。

現在のところ、ノミから人への*B. henselae*感染は明らかにされていないが、ノミから感染したと思われる例が、日本(Maruyama et al., 2004, 吉田)やオーストラリア(Flexman et al., 1995)で報告されている。日本の事例(Maruyama et al., 2004)では、飼い猫に寄生していた多数のノミが飼い主を吸血した後にCSDを発症し、ネコノミからも*B. henselae*のDNAが検出されると共に患者の鼠径リンパ節から本菌が分離されている。ネコノミは広い宿主域を有することから、感染猫の血液を吸血したノミが人へ本菌を伝播する可能性も否定できない。

*B. grahamii*の自然病原巣は齧歯類で、人への病原性は不明であったが、近年、人の視神経網膜炎からそのDNAが検出されたことから、人獣共通感染症起因菌としての意義を有することが明らかとなってきた(Kerkhoff et al., 1999)。自然界ではネズミノミの一種*Ctenophthalmus nobilis*が本菌のベクターであることが

報告されている (Bown et al., 2004). 今後、このノミが *B. grahamii* の人への伝播に関与しているかについて説明する必要がある。

4. マダニ

米国の *Ixodes scapularis* とオランダのヒツジマダニ (*Ixodes ricinus*) は、*Bartonella* の感染に関与していることが報告されている (Schouls et al., 1999). 米国では、重度のマダニの寄生歴を有していた犬では *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii* 抗体陽性率はマダニの寄生歴の無い犬に比べて14倍高いこと、さらに、*B. vinsonii* subsp. *berkhoffii* 抗体陽性率と *Ehrlichia canis* あるいは *Babesia canis* の抗体陽性率に関連性がみられたことから、クリイロコイタマダニ (*Rhipicephalus sanguineus*) が *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii* の犬間の伝播に関与している可能性が指摘されている (Pappalardo et al., 1997). さらに、米国の野外で捕獲された *Ixodes pacificus* から *B. bovis*, *B. henselae*, *B. quintana*, *B. washoensis*, *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii* の遺伝子が検出されたこと、また、イタリアの人から採取したマダニ271匹のうち4匹の *Ixodes ricinus* (1.48%) から、*B. henselae* のDNAが検出されたことから (Sanogo et al., 2003), マダニはこれらの *Bartonella* の動物や人への伝播に重要な役割を果たしているものと考えられる。

5. その他の吸血昆虫

アメリカ合衆国、カリフォルニア州で牛を吸血する104匹のツノサシバエ (*Haematobia* spp.), 60匹のサシバエ (*Stomoxys* spp.), 11匹のアブ (*Chrysops* spp.), 11匹のウシアブ (*Tabanus* spp.) を捕獲してその *Bartonella* のDNAを調べたところ、1匹のサシバエから *B. henselae* のDNAが検出されている (Chung et al., 2004).

B. henselae の主要なベクターはネコノミであるが、*Ixodes ricinus* やサシバエのような広い宿主息を有する吸血性の節足動物は、人やその他の動物に対する感染源あるいはベクターとして考慮する必要がある。

吸血昆虫が関与する *Bartonella* 感染症の疫学

1. 猫ひっかき病の疫学

Jacksonら (Jackson et al., 1993) によると、1992年の全米のCSD患者は年間約22,000人で、そのうち約2,000人が入院しており、CSDの年間発生率は0.77~0.88/100,000人と見積もられている。米国のコネチカット州では、1992~1993年にかけて246人のCSD患者が報告され、年間発生率は3.7/100,000人となっている (Hamilton et al., 1995)。

わが国では、1953年に浜口ら (浜口・長野, 1953) によって本症が初めて報告されて以来、症例は散見され

ているが、全国的なCSD患者数に関する統計は無い。神戸市と福岡市の医師に行ったアンケート調査において、医師が経験した人獣共通感染症のうちCSDは外科系医師では1位、内科系医師では2位にランクされている (内田ら, 2001)。このデータから、わが国でも相当数のCSD患者が発生しているものと考えられる。

各国のCSD患者の *B. henselae* 抗体陽性率は健常者のそれに比べて、有意に高い値を示している。わが国でもCSDと診断された患者の39~50%が *B. henselae* 抗体陽性であった (Kikuchi et al., 2002; 常岡ら, 1999; Yoshida et al., 1996)。また、健常者のうち、猫の飼育・受傷歴のないグループの抗体陽性率は2.3% (4/173)、猫の飼育歴・受傷歴のあるグループでは12.5% (10/80)、CSD患者の同居家族では21.4% (3/14) であることが示されている (常岡ら, 1999; Yoshida et al., 1996)。これらの事実は、猫が本症の重要な感染源であることを示している。

CSD患者は、男性に多発する傾向があることが報告されている (Carithers & Margileth, 1991; Jackson et al., 1993)。一方、吉田らの報告では、わが国のCSD患者の60%以上が女性で、10代と40代の女性に多発する傾向がみられている (吉田)。われわれの血清学的な調査でも、CSD患者の *B. henselae* 抗体陽性率は、男性に比べ女性で優位に高く、また健常な獣医系の学生でも女性に高い傾向が見られている (Kikuchi et al., 2002)。

CSDは小児から老人まで全年齢層に発生するが、特に成人より子供の割合が高く、15歳以下の症例が45~50%を占めている (Carithers & Margileth, 1991; Hamilton et al., 1995; Jackson et al., 1993; Murakami et al., 2002)。

CSDは一年の後半、7月から12月 (Carithers & Margileth, 1991; 吉田)、あるいは秋から冬にかけて多発している (Hamilton et al., 1995; Margileth, 1968)。この理由として、夏のネコノミの繁殖期に *B. henselae* に感染する猫が増加し、その後、寒い時期になると猫は室内にすることが多くなるため、飼い主が猫から受傷する機会が増えるのではないかと考えられている。

2. 猫の *Bartonella* 感染状況

猫の *B. henselae* 抗体保有率は国、地域、あるいは調査対象の猫等によって様々である (表3)。

米国の猫の保菌率は14.7% (87/592)~81% (166/205) で、特にCSD患者の飼い猫や野良猫、高い抗体価を示した猫では菌血症の割合が高いことが示されている (Childs et al., 1994; Chomel et al., 1995; Zangwill et al., 1993)。

その他の国では、オーストリア (Allerberger et al., 1995) で33.3% (32/96)、フランス (Chomel et al., 1995)

表3. 各国の猫における *Bartonella henselae* 抗体保有状況

調査地域	陽性率	対象猫
米国 (メリーランド州)	11.8~44.4% (平均 14.7%)	不用猫, 飼い猫
米国 (全米)	4~54.6% (平均 27.9%)	飼い猫
米国 (カリフォルニア州)	61.6~100% (平均81%)	飼い猫 (61.8%, 86.4%) 収容猫 (85.7%), 野良猫 (100%)
米国 (ハワイ州)	81%	主として子猫
米国 (コネチカット州)	81%, 38%	患者飼育猫, 対照猫
米国 (ノースカロライナ州)	40.4%	飼い猫
イスラエル	39.5%	飼い猫
フランス (パリ)	36%	飼い猫
オランダ	50%	収容猫 (野良猫52%, 飼い猫35%)
々	56%	飼い猫
スイス・南ドイツ	8.3%	飼い猫 (健康猫, 病猫)
ジンバブエ	24%	飼い猫
南アフリカ共和国	21%	飼い猫
日本	9.1%	飼い猫 (神奈川県, 埼玉県)
日本	0~24.0% (平均 8.8%)	飼い猫 (北海道~沖縄県)
オーストリア	33.3%	飼い猫 (健康猫)
インドネシア	54%	飼い猫・野良猫

表4 各国の猫における *Bartonella* 属菌分離状況

調査地域	分離率	対象猫, 分離菌種など
米国 (サンフランシスコ)	41%	飼い猫 (41%), 収容猫 (41%)
米国 (カリフォルニア州)	4.4~70.4%	飼い猫 (4.4~47.7%) 収容猫 (53%), 野良猫 (70.4%)
米国 (ハワイ州)	72.4%	主として子猫
フランス (パリ)	11%	飼い猫
ドイツ	13%	飼い猫
オランダ	22%	収容猫 (野良猫65%, 飼い猫16%)
日本	0~20% (平均7.2%)	飼い猫 (北海道~沖縄県)
タイ	12.8~50% (平均27.6%)	飼い猫, 野良猫 <i>B. henselae</i> (type I, type II), <i>B. clarridgeiae</i>
インドネシア	64%	飼い猫, 野良猫 <i>B. henselae</i> (type I, type II), <i>B. clarridgeiae</i>
フィリピン	61%	飼い猫 <i>B. henselae</i> , <i>B. clarridgeiae</i>
デンマーク	22.6%	飼い猫 (18.2%), 野良猫 (26.5%) <i>B. henselae</i> (type I), <i>B. clarridgeiae</i>

で36%(23/64), スイス・南ドイツで8.3%(61/728) (Glaus et al., 1997), オランダで56% (Bergmans et al., 1997), ジンバブエで24%, 南アフリカ共和国 (Kelly et al., 1996)で21%, イスラエル (Baneth et al., 1996)で39.5%, インドネシア (Marston et al., 1999)で54%の猫がそれぞれ抗体陽性であったことが報告されている。

わが国では, 神奈川県および埼玉県では飼育猫の9.1%が*B. henselae*抗体陽性であったこと (Maruyama et al., 1998), また, 全国の猫では8.8%が抗体陽性であったこと, 1~3歳の若い猫, 室外飼育の猫やノミの寄生のあった猫で抗体陽性率が有意に高かったことが明ら

かになっている (Maruyama et al., 2003)。

世界各国の猫の保菌状況は表4に示すとおりである。米国のKoehlerら (1994) は, BA患者の所有する7頭の猫の血液から本菌を検出するとともに, サンフランシスコ周辺のペットおよび収容猫の41% (25/61) が菌血症であることを報告した。Chomelら (1995) は, 調査した北カリフォルニアの猫の39.5%が菌血症で, 特に12ヶ月齢以下の若い猫とノミの感染を受けている猫において菌血症の割合が高いことを示している。また, ハワイ (Demers et al., 1995) では72.4% (21/29), ドイツ (Sander et al., 1997) では13% (13/100), オランダ

(Bergmans et al., 1997) では22%, デンマーク (Chomel et al., 2002) では22.6% (21/93), インドネシア (Marston et al., 1999) では64% (9/14), タイ (Maruyama et al., 2001) では27.6% (76/ 275), フィリピン (Chomel et al., 1999) では61% (19/31) の猫から *Bartonella* 属菌が分離されている。

わが国では, 1995年にMaruyamaら (Maruyama et al., 1996) が初めて猫から *B. henselae* の分離に成功している。その後, 全国の690頭の猫について詳細に調査したところ, その7.2% (50/690) が *Bartonella* 属菌を保菌していたこと, 3歳以下の猫で保菌率が高いこと, 地域別にみた保菌率は北海道, 宮城県の0%から沖縄県 (島尻郡) の20%で, 南の地方や都市部の猫で高いことを明らかにしている (Maruyama et al., 2000) (表5)。

表5 日本の猫の *Bartonella* 属菌分離状況

道府県 (市, 郡)	検体数	陽性数 (%)
北海道 (札幌市)	50	0
宮城県 (仙台市)	50	0
新潟県 (上越市)	49	1 (2.0)
神奈川県 (藤沢市)	266	14 (5.3)
京都府 (京都市)	50	8 (16.0)
大阪府 (三島郡)	50	8 (16.0)
兵庫県 (三田市)	50	1 (2.0)
島根県 (簸川郡)	25	2 (8.0)
鹿児島県 (始良郡)	50	6 (12.0)
沖縄県 (島尻郡)	50	10 (20.0)
計	690	50 (7.2)

(Maruyama, S. ら 2000 J Vet Med Sci, 62: 273-279 より改変)

3. 犬の *Bartonella* 感染状況

アメリカの飼育犬における *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii* の抗体陽性率は5%以下と低いが (Henn et al., 2005, Solano-Gallego et al., 2004), 熱帯のフランス領ギニアの野良犬では19% (5/26), スーダンの土着犬で65% (33/51) と高いことが報告されている (Pappalardo et al., 1997)。緯度や飼育状況 (飼い犬か野良犬) などの違いにより, 犬の本菌に対する抗体陽性率は大きく異なっている。米国西部では, コヨーテ (*Canis latrans*) が *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii* の主要な病原巣を構成している (Chang et al., 1999)。

飼育犬における *B. henselae* の抗体保有率は極めて低いが, 近年, アメリカ南西部の健康犬で10.1%, 病犬で27.2%と高い陽性率が報告されている (Solano-Gallego et al., 2004)。

診断

Bartonella 属菌による感染症は, 人で多様な症状を示すことは先に述べたとおりであるが, 特にCSDを臨床診断する場合, 鼠径リンパ肉芽腫, 化膿性炎, 非定型抗酸菌症, 結核, プルセラ症, 野兎病, 伝染性単核症, コクシジオマイコーシス, ヒストプラズマ症, ホジキン病, サルコイドーシス等のリンパ節が腫脹する他の疾病との類症鑑別が必要である。

B. henselae 感染の診断には, 間接蛍光抗体法 (IFA) が用いられる。このIFAでは, 血清の抗体価が64倍以上, または, ペア血清で4倍以上の抗体価の上昇を示すことと, 猫による受傷の有無等に基づいて判定される。通常, 数ヶ月以内に *B. henselae* の感染があった場合, IgG抗体価は1:256以上を示す。その他の *Bartonella* 属菌による感染の血清診断にもIFA法が応用可能であるが, ある種では交叉反応があるのでその判定には注意が必要である。

治療

定型的 CSD に対して各種の抗菌性物質による治療が試みられているが, 多くの症例でその効果は認められていない。通常, 特別な治療をしなくとも2~3週間で自然に治癒する。

一方, 全身性のCSDを含むBAやBPには, エリスロマイシン, リファンピシン, ゲンタマイシン, ドキシサイクリン, シプロフロキサシン等が有効である。

猫ではドキシサイクリン, リンコマイシン, アモキシシリンの連続経口投与で, ある程度菌血症を抑制できるが, 完全には除菌できない。

犬の *Bartonella* 感染症では, ドキシサイクリンやテトラサイクリンは慢性感染時の菌血症のレベルをある程度減少することができる。 *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii* 抗体が繰り返し検出されるような犬においては, フルオロキノロン単独あるいはアモキシシリンの組み合わせ投与で, ある程度の治療効果がある。心内膜炎の病変がすでに形成されているような犬では, 抗生物質による治療は有効とはいえない。

予防

CSDの発症には猫が深く関与しているものの, 猫と接したり猫から受傷することで直ちに発症することはない。性格のおとなしい猫を飼う, 猫の爪を定期的にか切る, 猫 (特に子猫) との接触後の手指の洗浄, 猫による外傷の消毒, ならびにネコノミの駆除等の一般的な衛生対策で対応する。子供のいる家庭内で猫を飼育する場合, ノミを駆除した猫や *B. henselae* 菌血症が陰性

であることを確認された猫を飼育することも考慮する。

免疫不全状態にある人は、CSD以外の感染症の可能性も考慮して、猫や犬との接触は避けるべきである。

わが国のCSD以外の*Bartonella*感染症については、ほとんど不明の状態と言っても過言ではない。海外では、わが国に存在しないような吸血昆虫やマダニの仲間が*Bartonella*属菌の感染に関与しているため、それらの吸血昆虫の吸血や刺咬を防止することが本症の予防上重要であると思われる。

仮説と展望：現代社会において最も多くみられる*Bartonella*感染症であるCSDのわが国での診断数は、他の人獣共通感染症に比べても格段に多いにもかかわらず、届け出の義務がないため、その患者の実態は依然として不明の状態である。また、“猫ひっかき病”というものの、発症に猫が関与していない事例や犬が関与した事例なども報告されており、さらにその病態も様々であることが明らかとなってきた。したがって、CSDは*Bartonella*感染症の病態の一つとして位置づけるとともに、その名称についても検討する時期が来ているようにも思われる。現在、20種3亜種の*Bartonella*属の菌が報告されているが、いまだ人や動物に対する病原性が不明なものも多い。今後、新種の*Bartonella*属菌が発見されるとともに、それらが人に対して病原性を有している可能性もある。*Bartonella*感染症が感染症法の4類感染症に組み入れられ、全国的な患者発生の情報を得ることができれば、*Bartonella*感染症の疫学がより明確になり、その予防・診断・治療の向上につながるものと思われる。

引用文献

- Allerberger, F., Schonbauer, M., Zangerle, R. and Dierich, M. 1995 Prevalence of antibody to *Rochalimaea henselae* among Austrian cats. *Eur J Pediatr* 154: 165.
- Baneth, G., Kordick, D. L., Hegarty, B. C. and Breitschwerdt, E. B. 1996 Comparative seroreactivity to *Bartonella henselae* and *Bartonella quintana* among cats from Israel and North Carolina. *Vet Microbiol* 50: 95-103.
- Bergmans, A. M., de Jong, C. M., van Amerongen, G., Schot, C. S. and Schouls, L. M. 1997 Prevalence of *Bartonella* species in domestic cats in The Netherlands. *J Clin Microbiol* 35: 2256-2261.
- Brouqui, P., Stein, A., Dupont, H. T., Gallian, P., Badiaga, S., Rolain, J. M., Mege, J. L., La Scola, B., Berbis, P. and Raoult, D. 2005 Ectoparasitism and vector-borne diseases in 930 homeless people from Marseilles. *Medicine (Baltimore)* 84: 61-68.
- Bown, K. J., Bennet, M. and Begon, M. 2004 Flea-borne *Bartonella grahamii* and *Bartonella taylorii* in bank voles. *Emerg Infect Dis* 10: 684-687.
- Carithers, H. A. and Margileth, A. M. 1991 Cat-scratch disease. Acute encephalopathy and other neurologic manifestations. *Am J Dis Child* 145: 98-101.
- Chang, C. C., Yamamoto, K., Chomel, B. B., Kasten, R. W., Simpson, D. C., Smith, C. R. and Kramer, V. L. 1999 Seroepidemiology of *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii* infection in California coyotes, 1994-1998. *Emerg Infect Dis* 5: 711-715.
- Childs, J.E., Rooney, J. A., Cooper, J. L., Olson, J. G. and Regnery, R. L. 1994 Epidemiologic observations on infection with *Rochalimaea* species among cats living in Baltimore, Md. *J Am Vet Med Assoc* 204: 1775-1778.
- Chomel, B. B., Abbott, R. C., Kasten, R. W., Floyd-Hawkins, K. A., Kass, P. H., Glaser, C. A., Pedersen, N. C. and Koehler, J. E. 1995 *Bartonella henselae* prevalence in domestic cats in California: risk factors and association between bacteremia and antibody titers. *J Clin Microbiol* 33: 2445-2450.
- Chomel, B. B., Gurfield, A. N., Boulouis, H. J., Kasten, R. W. and Piemont, Y. 1995 Reservoir felin de l' agent de la maladie des griffes du chat, *Bartonella henselae*, en region parisienne: resultats preliminaires. *Rec Med Vet* 171: 841-845.
- Chomel, B. B., Kasten, R. W., Floyd-Hawkins, K. A., Chi, B., Yamamoto, K., Roberts-Wilson, J., Gurfield, A. N., Abbott, R. C., Pedersen, N. C. and Koehler, J. E. 1996 Experimental transmission of *Bartonella henselae* by the cat flea. *J Clin Microbiol* 34: 1952-1956.
- Chomel, B. B., Carlos, E. T., Kasten, R. W., Yamamoto, K., Chang, C. C., Carlos, R. S., Abenes, M. V. and Pajares, C. M. 1999 *Bartonella henselae* and *Bartonella clarridgeiae* infection in domestic cats from The Philippines. *Am J Trop Med Hyg* 60: 593-597.
- Chomel, B. B., Boulouis, H. J., Petersen, H., Kasten, R. W., Yamamoto, K., Chang, C. C., Gandoin, C., Bouillin, C. and Hew, C. M. 2002 Prevalence of *Bartonella* infection in domestic cats in Denmark. *Vet Res* 33: 205-213.
- Chung, C. Y., Kasten, R. W., Paff, S. M., Van Horn, B. A., Vayssier-Taussat, M., Boulouis, H. J. and Chomel, B. B. 2004 *Bartonella* spp. DNA associated with biting flies from California. *Emerg Infect Dis* 10: 1311-1313.
- Demers, D. M., Bass, J. W., Vincent, J. M., Person, D. A., Noyes, D. K., Staeger, C. M., Samlaska, C. P., Lockwood, N. H., Regnery, R. L. and Anderson, B. E. 1995 Cat-scratch disease in Hawaii: etiology and seroepidemiology. *J Pediatr* 127: 23-26.
- Flexman, J. P., Lavis, N. J., Kay, I. D., Watson, M., Metcalf, C. and Pearman, J. W. 1995 *Bartonella henselae* is a causative agent of cat scratch disease in Australia. *J Infect* 31: 241-245.
- Glaus, T., Hofmann-Lehmann, R., Greene, C., Glaus, B., Wolfensberger, C. and Lutz, H. 1997 Sero-prevalence of *Bartonella henselae* infection and correlation with disease status in cats in Switzerland. *J Clin Microbiol* 35: 2883-2885.
- Gurfield, A. N., Boulouis, H. J., Chomel, B. B., Heller, R., Kasten, R. W., Yamamoto, K. and Piemont, Y. 1997 Coinfection with *Bartonella clarridgeiae* and *Bartonella*

- henselae* and with different *Bartonella henselae* strains in domestic cats. J Clin Microbiol 35: 2120-2123.
- 浜口栄祐, 長野和夫 1953 猫ひっかき病の1例. 臨床雑誌 15: 672-674.
- Hamilton, D. H., Zangwill, K. M., Hadler, J. L. and Carter, M. L. 1995 Cat-scratch disease--Connecticut, 1992-1993. J Infect Dis 172: 570-573.
- Henn, J. B., Liu, C. H., Kasten, R. W., VanHorn, B. A., Beckett, L. A., Kass, P. H. and Chomel, B. B. 2005 Seroprevalence of antibodies against *Bartonella* species and evaluation of risk factors and clinical signs associated with seropositivity in dogs. Am J Vet Res 66: 688-694.
- Higgins, J.A., Radulovic, S., Jaworski, D. C. and Azad, A. F. 1996 Acquisition of the cat scratch disease agent *Bartonella henselae* by cat fleas. J Med Entomol 33: 490-495.
- 石田千鶴, 常岡英弘, 飯野英親, 村上京子, 猪熊壽, 大西堂文, 塚原正人 2001 猫・犬寄生ノミの*Bartonella henselae* 感染感染症. 感染症誌 75: 133-136.
- Jackson, L. A., Perkins, B. A. and Wenger, J. D. 1993 Cat scratch disease in the United States: an analysis of three national databases. Am J Public Health 83: 1707-1711.
- Jameson, P., Greene, C., Regnery, R., Dryden, M., Marks, A., Brown, J., Cooper, J., Glaus, B. and Greene, R. 1995 Prevalence of *Bartonella henselae* antibodies in pet cats throughout regions of North America. J Infect Dis 172: 1145-1149.
- Kelly, P. J., Matthewman, L. A., Hayter, D., Downey, S., Wray, K., Bryson, N. R. and Raoult, D. 1996 *Bartonella (Rochalimaea) henselae* in southern Africa--evidence for infections in domestic cats and implications for veterinarians. J S Afr Vet Assoc 67: 182-187.
- Kerkhoff, F. T., Bergmans, A. M., van Der Zee, A. and Rothova, A. 1999 Demonstration of *Bartonella grahamii* DNA in ocular fluids of a patient with neuroretinitis. J Clin Microbiol 37: 4034-4038.
- Kikuchi, E., Maruyama, S., Sakai, T., Tanaka, S., Yamaguchi, F., Hagiwara, T., Katsube, Y. and Mikami, T. 2002 Serological investigation of *Bartonella henselae* infections in clinically cat-scratch disease-suspected patients, patients with cardiovascular diseases, and healthy veterinary students in Japan. Microbiol Immunol 46: 313-316.
- Koehler, J. E., Glaser, C. A. and Tappero, J. W. 1994 *Rochalimaea henselae* infection. A new zoonosis with the domestic cat as reservoir. J Am Med Assoc 271: 531-535.
- Margileth, A. M. 1968 Cat scratch disease: nonbacterial regional lymphadenitis. The study of 145 patients and a review of the literature. Pediatrics 42: 803-818.
- Marston, E. L., Finkel, B., Regnery, R. L., Winoto, I. L., Graham, R. R., Wignall, S., Simanjuntak, G. and Olson, J. G. 1999 Prevalence of *Bartonella henselae* and *Bartonella clarridgeiae* in an urban Indonesian cat population. Clin Diagn Lab Immunol 6: 41-44.
- Maruyama, S., Nogami, S., Inoue, I., Namba, S., Asanome, K. and Katsube, Y. 1996 Isolation of *Bartonella henselae* from domestic cats in Japan. J Vet Med Sci 58: 81-83.
- Maruyama, S., Hiraga, S., Yokoyama, E., Naoi, M., Tsuruoka, Y., Ogura, Y., Tamura, K., Namba, S., Kameyama, Y., Nakamura, S. and Katsube, Y. 1998 Seroprevalence of *Bartonella henselae* and *Toxoplasma gondii* infections among pet cats in Kanagawa and Saitama Prefectures. J Vet Med Sci 60: 997-1000.
- Maruyama, S., Kabeya, H., Nogami, S., Sakai, H., Suzuki, J., Suzuki, H., Sugita, H. and Katsube, Y. 2000 Three cases of cat scratch disease diagnosed by indirect immunofluorescence antibody assay and/or polymerase chain reaction of 16S rRNA gene of *Bartonella henselae*. J Vet Med Sci 62: 1321-1324.
- Maruyama, S., Nakamura, Y., Kabeya, H., Tanaka, S., Sakai, T. and Katsube, Y. 2000 Prevalence of *Bartonella henselae*, *Bartonella clarridgeiae* and the 16S rRNA gene types of *Bartonella henselae* among pet cats in Japan. J Vet Med Sci 62: 273-279.
- Maruyama, S., Sakai, T., Morita, Y., Tanaka, S., Kabeya, H., Boonmar, S., Poapolathep, A., Chalarnchaikit, T., Chang, C. C., Kasten, R. W., Chomel, B. B. and Katsube, Y. 2001 Prevalence of *Bartonella* species and 16s rRNA gene types of *Bartonella henselae* from domestic cats in Thailand. Am J Trop Med Hyg 65: 783-787.
- Maruyama, S., Kabeya, H., Nakao, R., Tanaka, S., Sakai, T., Xuan, X., Katsube, Y. and Mikami, T. 2003 Seroprevalence of *Bartonella henselae*, *Toxoplasma gondii*, FIV and FeLV infections in domestic cats in Japan. Microbiol Immunol 47: 147-153.
- Maruyama, S., Izumikawa, K., Miyashita, M., Kabeya, H., Mikami, T., Yamanouchi, H., Sasaki, E., Yoshida, H. and Izumikawa, K. 2004 First isolation of *Bartonella henselae* type I from a cat-scratch disease patient in Japan and its molecular analysis. Microbiol Immunol 48: 103-109.
- Maurin, M., Birtles, R. and Raoult, D. 1997 Current knowledge of *Bartonella* species. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 16: 487-506.
- Murakami, K., Tsukahara, M., Tsuneoka, H., Iino, H., Ishida, C., Tsujino, K., Umeda, A., Furuya, T., Kawauchi, S. and Sasaki, K. 2002 Cat scratch disease: analysis of 130 seropositive cases. J Infect Chemother 8: 349-352.
- O'Reilly, K. L., Bauer, R. W., Freeland, R. L., Foil, L.D., Hughes, K. J., Rohde, K. R., Roy, A. F., Stout, R. W. and Triche, P. C. 1999 Acute clinical disease in cats following infection with a pathogenic strain of *Bartonella henselae* (LSU16). Infect Immun 67: 3066-3072.
- Pappalardo, B. L., Correa, M. T., York, C. C., Peat, C. Y. and Breitschwerdt, E. B. 1997 Epidemiologic evaluation of the risk factors associated with exposure and seroreactivity to *Bartonella vinsonii* in dogs. Am J Vet Res 58: 467-471.
- Roux, V. and Raoult, D. 1999 Body lice as tools for diagnosis and surveillance of reemerging diseases. J Clin Microbiol 37: 596-599.
- Roux, V., Eykyn, S. J., Wyllie, S. and Raoult, D. 2000 *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii* as an agent of afebrile blood culture-negative endocarditis in a human. J Clin Microbiol 38: 1698-1700.
- Rydkina, E. B., Roux, V., Gagua, E. M., Predtechenski, A. B., Tarasevich, I. V. and Raoult, D. 1999 *Bartonella quintana* in

- body lice collected from homeless persons in Russia. *Emerg Infect Dis* 5: 176-178.
- Sander, A., Buhler, C., Pelz, K., von Cramm, E. and Bredt, W. 1997 Detection and identification of two *Bartonella henselae* variants in domestic cats in Germany. *J Clin Microbiol* 35: 584-587.
- Sanogo, Y. O., Zeaiter, Z., Caruso, G., Merola, F., Shpynov, S., Brouqui, P. and Raoult, D. 2003 *Bartonella henselae* in *Ixodes ricinus* ticks (Acari: Ixodida) removed from humans, Belluno province, Italy. *Emerg Infect Dis* 9: 329-323.
- Sasaki, T., Kobayashi, M. and Agui, N. 2002 Detection of *Bartonella quintana* from body lice (Anoplura: Pediculidae) infesting homeless people in Tokyo by molecular technique. *J Med Entomol* 39: 427-429.
- Schouls, L. M., Van De Pol, I., Rijpkema, S. G. and Schot, C. S. 1999 Detection and identification of *Ehrlichia*, *Borrelia burgdorferi* sensu lato, and *Bartonella* species in Dutch *Ixodes ricinus* ticks. *J Clin Microbiol* 37: 2215-2222.
- Solano-Gallego, L., Bardley, J., Hegarty, B., Sigmon, B. and Breitschwerdt, E. B. 2004 *Bartonella henselae* IgG antibodies are prevalent in dogs from southeastern USA. *Vet Res* 35: 510-513.
- 常岡英弘, 藤井玲子, 山本きよみ, 藤澤桂子, 飯野英親, 塚原正人 1999 健常人の血清抗 *Bartonella henselae* IgG 抗体保有率. *感染症誌* 73: 90-91.
- 内田幸憲, 井村俊郎, 竹嶋康弘 2001 神戸市および福岡市医師会会員への動物由来感染症(ズーノーゼス)に関するアンケート調査. *感染症誌* 75: 276-282.
- Yoshida, H., Kusaba, N., Omachi, K., Miyazaki, N., Yamawaki, M., Tsuji, Y., Nakahara, K., Sumino, M., Noudomi, M., Shimokawa, Y. and Tanikawa, K. 1996 Serological study of *Bartonella henselae* in cat scratch disease in Japan. *Microbiol Immunol* 40: 671-673.
- 吉田博 : <http://www.bayer-pet.jp/pet/zoonosis/saizensen/200207/index.html>
- Zangwill, K. M., Hamilton, D. H., Perkins, B. A., Regnery, R. L., Plikaytis, B. D., Hadler, J. L., Carter, M. L. and Wenger, J. D. 1993 Cat scratch disease in Connecticut. Epidemiology, risk factors, and evaluation of a new diagnostic test. *N Engl J Med* 329: 8-13.