

Yersinia pseudotuberculosis 感染症の臨床所見および 疫学像、特に泉熱との関連について

国立岡山病院小児医療センター

佐藤幸一郎

(昭和61年10月9日受付)

(昭和62年2月24日受理)

Key words : Yersinia pseudotuberculosis, Izumi fever, Epidemics

要旨

1979年より7年間で、164例の *Y. pseudotuberculosis* 感染症を経験した。診断は糞便よりの本菌の検出か、抗体価の上昇の確認によった。さらに6例では血液より本菌を分離した。臨床症状の基本像は、腹部症状をともなう発疹性発熱性疾患といえるが、これらに加えて眼球充血、苺舌、落屑、結節性紅斑、関節症状、肝機能障害、腎不全などが出現し、多彩かつ複雑であった。年齢分布のピークは2歳で、季節的分布の特徴は夏季には稀であった。1984年より約2年間で、19%の患児の飲用接觸した山水や井戸水より *Y. pseudotuberculosis* を検出した。推定潜伏期間の平均は7.8日であった。再感染、2次感染は稀であった。予後は敗血症の1例の死亡を除いて全例良好であった。抗生素が著効するという印象はなかった。これらの *Y. pseudotuberculosis* 感染症の特徴は、過去第2次大戦直後に多発した泉熱の集団発生におけるそれと酷似していた。加えて最近10年間に報告された泉熱あるいは泉熱様疾患の集団発生事例の3件は、すべてこの *Y. pseudotuberculosis* であったことが、保存血清の検索により推定できた。以上より過去に多発した泉熱の集団発生の病原体は、*Y. pseudotuberculosis* ではなかつたかと思われる。

はじめに

昭和56年2月、岡山県南部の倉敷市児島にある小学校で、発熱、発疹、腹部症状を主症状とする疾患の集団発生があった。地区の医師により検討が加えられたが、溶連菌感染症、風疹、麻疹、A型肝炎ウイルス感染症、手足口病、薬物中毒など、いずれにも該当せず、診断がつかず小児科専門医に検討が要請され泉熱様疾患であろうとその見解が出された¹⁾。総患者数は188名で、このうちのひとりが当センターに入院した。当センターでは、それまでに *Y. pseudotuberculosis* による敗血症の乳幼児例を5例経験しており²⁾、prospective な *Yersinia* 感染症の研究を開始しており、敗血症以外の *Y. pseudotuberculosis* 感染症の散発例をす

でに経験していた。これらの経験より、今回入院した泉熱様疾患の患児の病原は *Y. pseudotuberculosis* ではないかと推定した。患児の入院後、直ちに糞便より *Y. pseudotuberculosis* が分離でき、岡山県環境保健センターにこの検出株を持参し、今回の泉熱様疾患の集団発生の原因追及に、*Y. pseudotuberculosis* を加える様要請すると同時に、独自で調査を開始した。関係医療機関の御好意により多数の血清が入手でき、これらの大多数に *Y. pseudotuberculosis* に対する抗体価の上昇を認め、病原として強く推定された³⁾⁴⁾。このことは岡山県環境保健部により追認された¹⁾。この事例を契機に最近では幻の疾患とさえ言われ、忘れられようとしていた泉熱に再度関心が集まりだした。

当センターでは、その後約5年間で多数の *Y. pseudotuberculosis* 感染症を経験し、その実態はかなり明確となってきた。ここでは当センターで

別刷請求先：（〒700）岡山市南方2-13-1

国立岡山病院小児医療センター

佐藤幸一郎

経験した *Y. pseudotuberculosis* 感染症の臨床所見および疫学像について述べる。さらに最近10年間に報告された泉熱あるいは泉熱様疾患の集団発生事例での保存血清および糞便が、各関係者の御好意により入手でき、これらについての検索をおこなった。

昭和20年代に爆発的流行があった泉熱について文献的考察を加え、当センターで経験した *Y. pseudotuberculosis* 感染症と比較検討する。

対象および方法

昭和54年4月より昭和61年3月までに、当センターを受診し、*Y. pseudotuberculosis* 感染症が疑われた患児の糞便および血清の検索をおこなった。診断は糞便あるいは血液より *Y. pseudotuberculosis* を分離するか、または血清凝集抗体素価が1:80倍以上であり、しかも抗体価診断の場合は、原則としてペアーアー血清で経過中4倍以上の上昇か下降を認めた症例を *Y. pseudotuberculosis* 感染症と診断した。

糞便からの *Y. pseudotuberculosis* の分離方法は直接平板培養と同時に、リン酸緩衝液(pH 7.6, M/15)を用いた低温増菌培養法を併用した。寒天平板培地は Mac Conkey および SS 寒天培地(日本)を使用したが、昭和59年より Cefsulodin-Irgasan-Novoviocin 寒天培地(Difco)を併用した。

血清抗体価測定方法は、鳥取大学農学部坪倉操教授の御好意により分与をうけた亜型を含む血清群1~6の10種の *Y. pseudotuberculosis* を抗原とし、マイクロプレートを使用した Widal 法に準拠した。

過去の泉熱の集団発生事例における保存検体の検索は、適切な条件で保存されていた病歴の明確な症例の血清あるいは糞便を各関係者の御好意により入手できたのでこれらを検索した。検体はまず昭和52年4月に発生した広島県の泉熱集団発生事例⁵⁾において第10病日より第31病日までの血清5検体(5症例)である。さらに同年10月に発生した岐阜県における泉熱様疾患⁶⁾において、第3病日より第49病日における4症例のペアーアー血清およびウイルス分離用に抗生素(Pc-G, KM, SM)が添加された24症例の糞便が入手できた。はじめ

に述べた岡山県での泉熱様疾患の事例では、26例の第13病日より第27病日までの血清が入手できた^{3,4)}。これらの検体の検査方法は前述した方法によった。

結果

1. *Y. pseudotuberculosis* 感染症の臨床所見

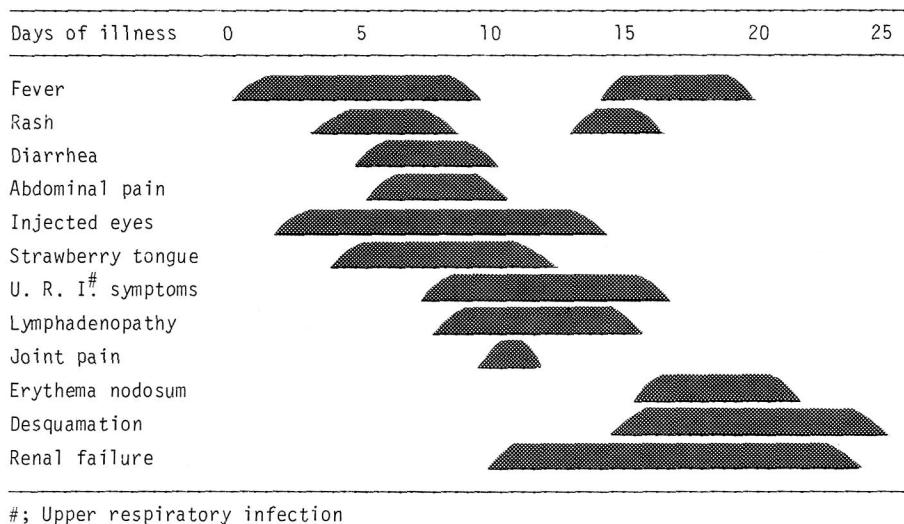
昭和54年より7年間で164例を *Y. pseudotuberculosis* 感染症と診断し、さらに6例の血液より本菌を分離した。164例のうち97例(59%)は糞便より *Y. pseudotuberculosis* が分離され、このうち59例(36%)では低温増菌培養法のみにより分離された。残り67例(41%)は抗体価診断によった。

6例の敗血症例を除いた164例の *Y. pseudotuberculosis* 感染症の臨床症状を Table 1 に示し、これらの臨床経過を Fig. 1 に示した。これらの症

Table 1 Clinical manifestations in 164 patients with *Yersinia pseudotuberculosis* infection in children

Clinical manifestations	Number (%)
Fever	162 (99%)
Mean duration of fever	9.5 days
Recurrent fever	87 (53%)
Skin	
Rash	126 (77%)
Recurrent rash	16 (10%)
Erythema nodosum	32 (20%)
Desquamation	136 (83%)
Abdominal findings	
Diarrhea, loose stools	111 (68%)
Abdominal pain #	114 (96%)
Right lower quadrant tenderness	42 (37%)
Hepatomegaly	30 (18%)
Eyes, Nose, Oral mucosa	
Upper respiratory infection symptoms	67 (41%)
Injected eyes	70 (43%)
Strawberry tongue	95 (58%)
Redness of the throat	50 (30%)
Pneumonia	4 (4%)
Cervical lymphnode swelling	51 (31%)
Musculo-skeletal systems	
Joint pain #	54 (47%)
Arthritis	1 (1%)
Osteomyelitis	1 (1%)
Acute renal failure	20 (12%)
Leukocytosis ($\geq 15,000/\text{mm}^3$)	74 (45%)
Elevated E.S.R. ($\geq 40\text{mm/hr}$)	103 (63%)

; Age of more than three-years-old

Fig. 1 Clinical course of *Y. pseudotuberculosis* infection

状は多彩で全身性であった。その基本像は腹部症状をともなう発疹性発熱性疾患といった、軽度の腹部症状と発熱のみの症例もあったが、多くの症例では種々の症状が複雑に組み合わさって出現した。大多数の症例が入院を必要とし、一般的に重篤であった。

発熱の平均持続期間は9.5日であり、約半数に2峰性の発熱を認め、なかには数回も繰り返した症例もあった。

発疹の性状は麻疹様、風疹様、猩紅熱様、紅斑様、蕁麻疹様など多彩であり、*Y. pseudotuberculosis* 感染症に特徴的という発疹の性状はなかった。出現部位も一定しないが、四肢、顔面、胸部などに多くみられる傾向にあった。特に四肢では前腕部、手背部、足背部などに境界の明瞭な紅斑様発疹がよくみられた。発疹も2次疹、3次疹（結節性紅斑）など反復した症例も10%にあり、反復する毎に異った性状の発疹が出現する場合もあった。これら *Y. pseudotuberculosis* 感染症での発疹の写真を Fig. 2~10 に示した。落屑は川崎病と同様、皮膚爪移行部より大多数が膜様であり、回復期にみられた。

腹部症状では3歳以上の大多数の症例で腹痛を認めた。特に年長児では右回盲部痛を訴える症例が多くかった。1例では虫垂炎との鑑別が困難であ

り、開腹手術により腸間膜リンパ節炎が確認され、このリンパ節より本菌を検出した。下痢は乳幼児ほど水様性となる傾向であった。下痢による脱水は、一般的には著明でないが、ショックで入院した症例も1例経験した。

肝腫大を30例に認め、164例中10%に肝機能障害を認めた。脾腫は敗血症の症例以外には経験しな

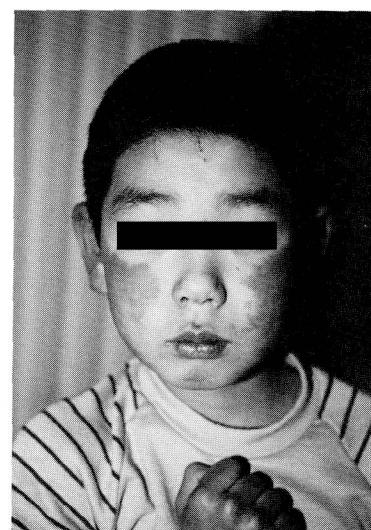
Fig. 2 Rash seen in 7-years-old male with *Y. pseudotuberculosis* infection, 4th day of illness (Jan. 12, 1986).

Fig. 3 Rash seen in 3-years-old male with *Y. pseudotuberculosis* infection, 6th day of illness (March, 12, 1986).

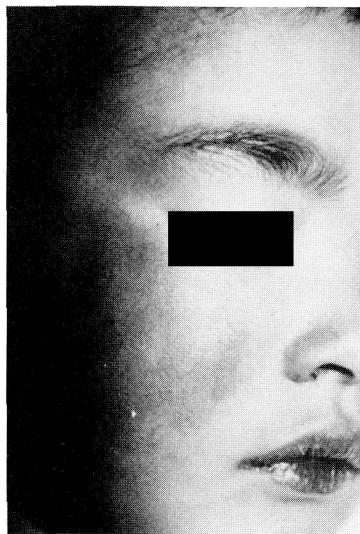


Fig. 4 Rash seen in 4-years-old male with *Y. pseudotuberculosis* infection, 8th day of illness (Jan. 16, 1986).



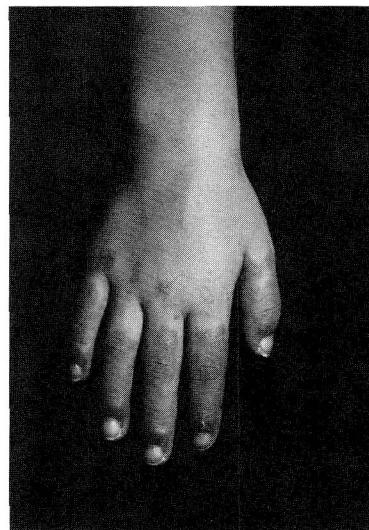
かった²⁾.

粘膜所見では、急性期に眼脂をともなわない眼球充血、苺舌を多くの症例に認めた。咽頭発赤をともなう軽度の咳嗽、鼻汁などの上気道炎症状を呈する例もあった。少数例ではあったが溶連菌感染は証明されないので、扁桃の強度の発赤、滲出物付着、粘膜の点状出血を認めた症例も経験した。

Fig. 5 Rash seen in 7-years-old male with *Y. pseudotuberculosis* infection, 5th day of illness (Jan. 13, 1986).



Fig. 6 Rash seen in 2-years-old female with *Y. pseudotuberculosis* infection, 6th day of illness (Feb. 12, 1986).



4例に肺炎を認めたが、これらはいずれも水疱性ラ音は聴取できず、間質性肺炎像であった。

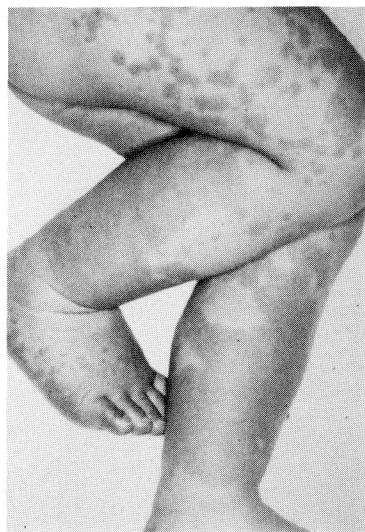
頸部リンパ節の腫大、疼痛の程度は、一般的に軽度であった。

3歳以上の約半数に一過性の関節痛を認めた。
5歳男児の1例では、右第1趾関節炎を認めた⁴⁾。

Fig. 7 Rash seen in 5-years-old male with *Y. pseudotuberculosis* infection, 6th day of illness (March. 2, 1985).



Fig. 8 Rash seen in 1-year-old female with *Y. pseudotuberculosis* infection, 8th day of illness (April. 18, 1982).

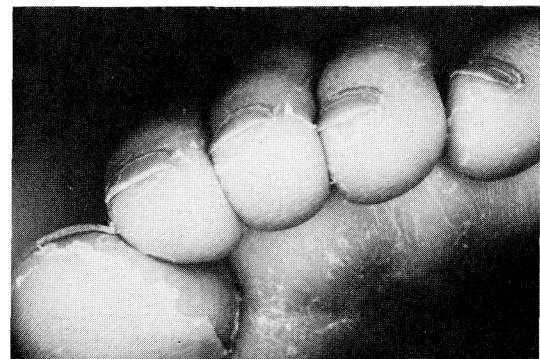


また9歳男児の症例では、右大腿骨の骨髄炎を認め(Fig. 11)、ampicillin投与により完治した。循環器系の障害として2例に心筋炎が疑われ、1例は急性心不全で入院した。最も重要な合併症の1つは腎不全である。血清クレアチニン値が2.0 mg/dl以上を呈した症例は20例(12%)であった。

Fig. 9 Erythema nodosum in 7-years-old male with *Y. pseudotuberculosis* infection, 10th day of illness (Jan. 10, 1982).



Fig. 10 Desquamation in 3-years-old male with *Y. pseudotuberculosis* infection, 22th day of illness (June. 17, 1981).



全例保存的療法で改善した。尿所見は腎不全の程度に比較して軽度であり、肉眼的血尿や高度蛋白尿はなく、高血圧を呈した症例もなかった。浮腫は一般的に軽度であり、非乏尿性の腎不全を呈した例もあった。

さらに、*Y. pseudotuberculosis* 感染症で重要なことは川崎病の診断基準を満足した症例が58例(35%)あり、個々の症例では川崎病と鑑別できない症例があった。1例に一過性の冠動脈瘤を認め(Fig. 12)、6例に一過性の冠動脈の拡張を認め

Fig. 11 Osteolytic lesion (arrow) in 9-years-old male with osteomyelitis due to *Y. pseudotuberculosis*.

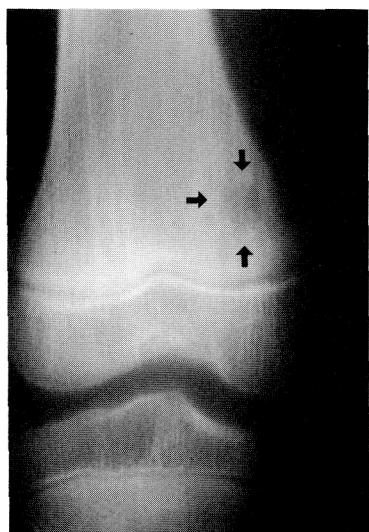
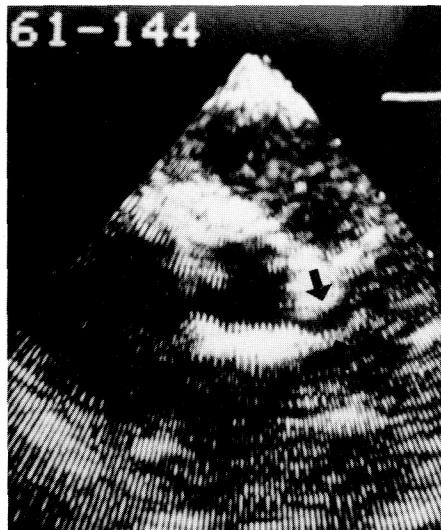


Fig. 12 Left coronary artery aneurism (arrow) in 1-year-old male with *Y. pseudotuberculosis* infection.



た。

血液検査所見では、約半数に核左方移動をともなう白血球数增多($15,000/\text{mm}^3$ 以上)と血沈促進(40mm/hr以上)を認め、CRPも強陽性を示す症例が多かった。これらの所見は細菌感染症を示唆するものであるが、一方、一般的にはウイルス感

Fig. 13 Atypical lymphocyte in *Y. pseudotuberculosis* infection ($n=83$)

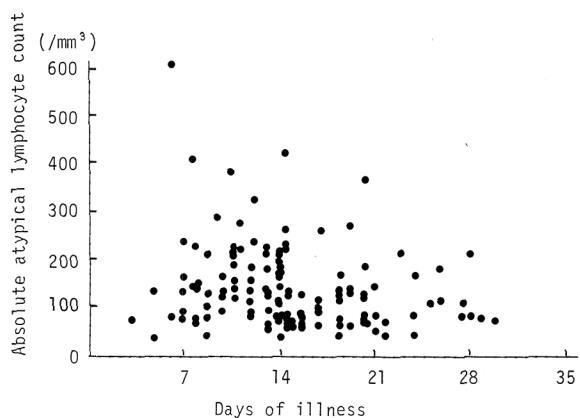
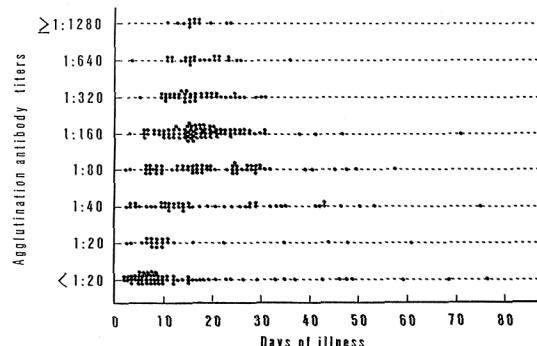


Fig. 14 Agglutination antibody titers in 157 patients with *Y. pseudotuberculosis* infection



染症を示唆するといわれる異型リンパ球の出現を83例(51%)に認めた。Fig. 13にその出現病日と異型リンパ球の絶対数を示した。

Y. pseudotuberculosis 感染症164例のうち、本菌に対する抗体価を測定できた157例の抗体価の推移をFig. 14に示した。抗体価の上昇は発症後比較的早期に認められ、そのピークは発症後2~3週目にあり、消退も比較的早く、約2カ月以後にはほとんど陰性化する傾向であった。

2. *Y. pseudotuberculosis* 感染症の治療と予後
164例の敗血症を合併しなかった*Y. pseudotuberculosis* 感染症の予後は良好であり、長期の後遺症を残した例はなかった。しかし、6例の本菌による敗血症例中の1例は死亡しており²⁾、敗血症例においては必ずしも楽観できない。

検出した *Y. pseudotuberculosis* の抗生素感受性は、ペニシリンGを含むペニシリン系、セフェム系、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、アミノグリコシドなどマクロライドを除く広範囲の抗生素に高度感受性を有していた。しかし実際に ampicillin を使用した現在進行中の randomised control study では、現在の所著効を奏することはいいがたかった。

3. *Y. pseudotuberculosis* 感染症の疫学像

自験例164例の年齢分布を Fig. 15 に示した。ピークは2歳にみられ、以後10歳頃まで漸減した。性別は男児100に対して女児62であった。Fig. 16 に164例の月別頻度を示した。これによると夏季に

は稀であり、晚秋から冬期に多く、大きなピークは1月と5月にみられた。

2次感染 (secondary spread) に関しては、1例にのみ疑われ、再感染はなかった。164例のうち11家族22人の同胞例において、ほぼ同時発症と思われる家族内感染を認めており、同一感染源に曝露したことが推定された。

感染経路の究明において重要なことは、自験例164例のうち114例 (77%) が未処理の山水 (62例) か井戸水 (68例) の飲用接触歴があったことである。この点を重要視し、昭和59年11月より61年3月までの期間に36例の *Y. pseudotuberculosis* 感染症において、その飲料水の培養を行ない、7例

Fig. 15 Age distribution in 164 patients with *Y. pseudotuberculosis* infection

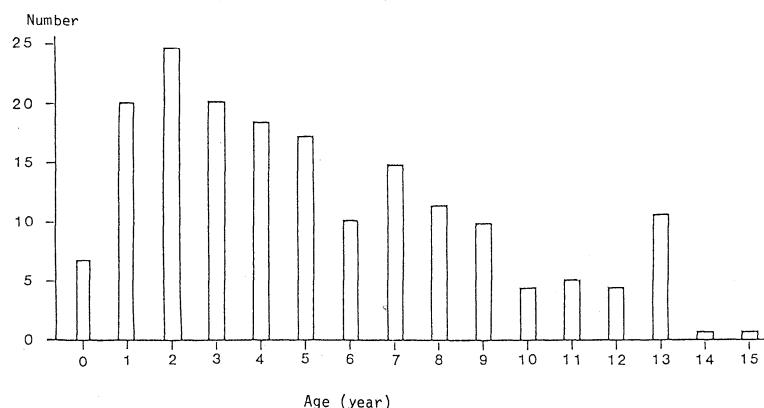


Fig. 16 Monthly distribution in 164 patients with *Y. pseudotuberculosis* infection

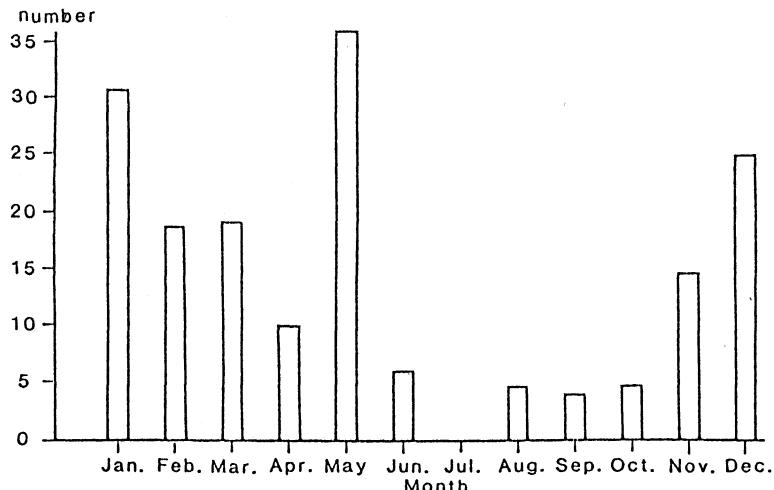


Table 2 Antibody titers against *Yersinia pseudotuberculosis* in three outbreaks of Izumi fever or Izumi fever-like illness during recent 10 years

Outbreaks	1	2	3
Location	Hiroshima pref. ⁵⁾	Gifu pref. ⁶⁾	Okayama pref. ¹⁾³⁾⁴⁾
Year, month	April, 1977	October, 1977	February, 1981
Group	Jr. high school	Kindergarten	Elementary school
Number of patients	57	82	188
No of examined patients	5	4	26
Mean sampling day of illness (range, day)	24 (10-31)	paired sera (3-49)	17 (13-27)
No of elevated titer	3	3	23
Maximum antibody titer	1 : 320	1 : 320	1 : ≥1280
Serogroup	5b	1b	5a

(19%)に患児と同血清群の *Y. pseudotuberculosis* を分離した⁷⁾。これらの飲用水との飲用接觸日が限定されていた26例での推定潜伏期間は、平均7.8日（3～16日）であった。さらに岡山県内で患児がこれら未処理の山水や井戸水を飲用接觸した場所と *Y. pseudotuberculosis* の血清群との関係をみると、岡山県北西部では4bが多く、県南部では5a, 5bが多い傾向にあった。

Y. pseudotuberculosis 感染症164例の血清群の分布は4b；84例（51%），5b；26例（18%），5a；19例（12%），2b；8例（5%），4a；6例（4%），1b；6例（4%），2a；5例（3%），3；4例（2%）；2c；2例（1%）であった。

4. 最近の泉熱集団発生における細菌学的検討
最近10年間に報告された泉熱あるいは泉熱様疾患の集団発生事例の3事例およびこれらにおける保存血清での *Y. pseudotuberculosis* に対する血清抗体価測定結果を Table 2 に示した。これら事例のいずれにおいても、*Y. pseudotuberculosis* に対する抗体価の上昇を認め、このうち岐阜県と前述した岡山県の事例では、それぞれ他の研究者により確認されている¹⁾⁸⁾。

岐阜県の事例における抗生素が添加された保存糞便よりの *Y. pseudotuberculosis* の分離は不成功に終った。

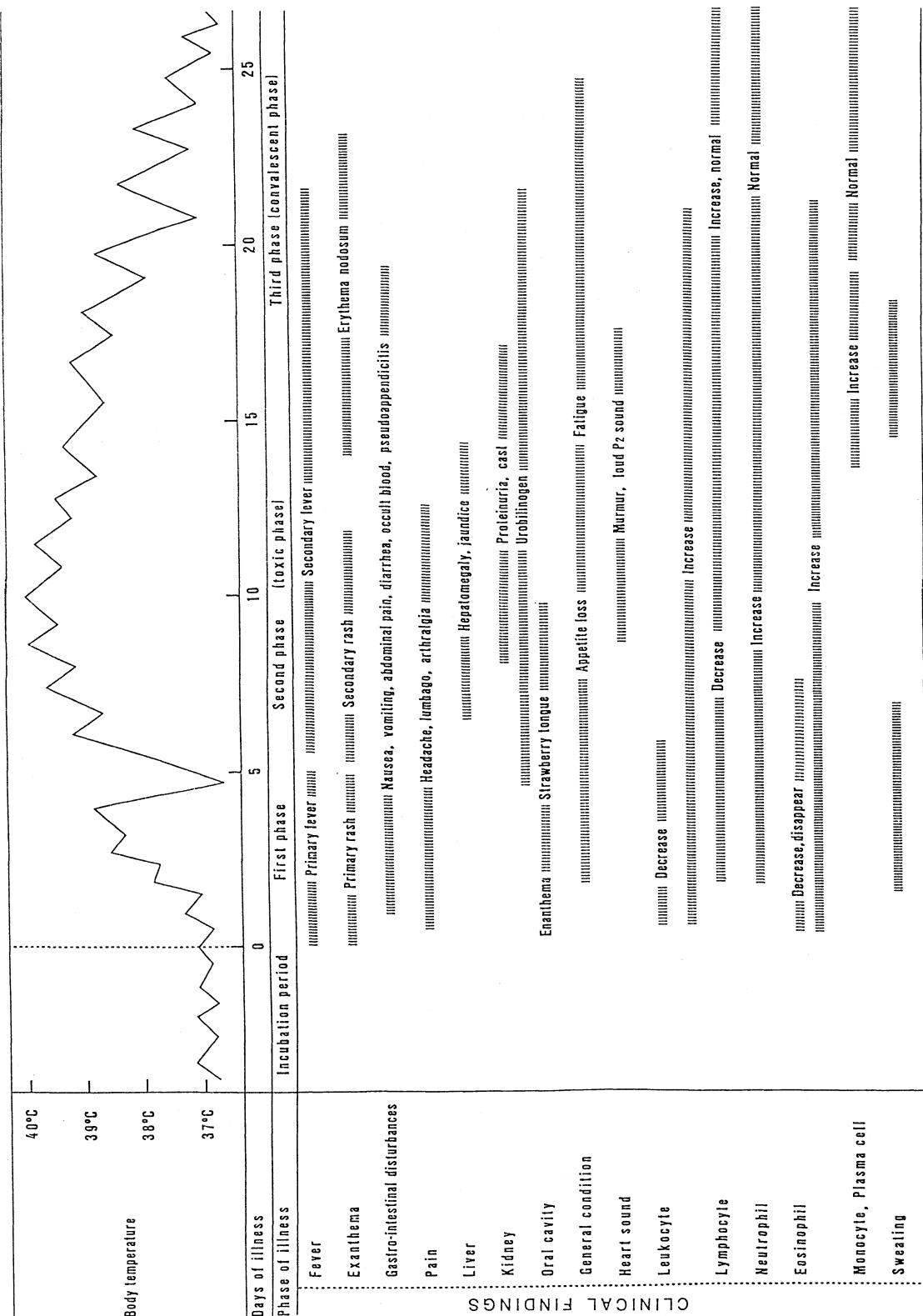
考 案

自験例の *Y. pseudotuberculosis* 感染症の臨床像は多彩かつ複雑であった。しかも全身性疾患であり、大多数が入院を必要とし重篤であった。臨

床症状は小児によくみられる他の疾患とも似ており、まず溶連菌感染症との鑑別が問題となる。また、最近特に注目されているのが川崎病との類似性であり⁹⁾、自験例の *Y. pseudotuberculosis* 感染症の35%は、川崎病と診断でき川崎病の診断基準を満足した症例では、本菌感染症についての検索を行なう必要がある。しかし、鑑別疾患で最も問題となるのは、現在では幻の疾患の観さえ呈していた泉熱との相同意である。最近の小児科関係の教科書や診断書には、この泉熱の記載は全くない。かって泉熱は学校保健法において、いわゆる学校伝染病の第2類に入られていたが、昭和53年の改正では除外され、さらに昭和60年発行の伝染病予防必携でも、泉熱の記載そのものもなくなり、現在では病原体が明確にされないまま忘れかけられようとしている。

泉熱の歴史は昭和2年に始まった。金沢医大小児科教授、泉仙助は小学校に通う2女児に、今までにない発疹と発熱を観察した。さらに泉は金沢市内から石川県全体に、原因不明の猩紅熱様発疹性疾患の流行を観察し、特殊の発疹性流行性疾患なりとして昭和4年に発表した¹⁰⁾。その後、第2次世界大戦後より日本各地に類似疾患の集団発生が頻発し、昭和25年、厚生省は異型猩紅熱研究班を結成し、同年「泉熱」と称することに決定し、その疾患の独立性が確認された¹¹⁾¹²⁾。その後、昭和30年以後には泉熱の集団発生は激減した。

泉熱がそれまでになかった新しい一独立疾患であることは、厚生省の研究班でも確認されている

Fig. 17 Clinical course of Izumi fever cited from "Izumi fever"¹¹⁾

¹¹⁾¹²⁾. 当初、泉熱は異型猩紅熱と呼ばれていた様に溶連菌感染症とよく似ているが、溶連菌感染症とは明らかに区別されるべき特徴を持っている¹¹⁾¹²⁾. そのほかの鑑別診断として、風疹、伝染性紅斑、突然性発疹、伝染性単核症、恙虫症、発疹チフスおよびパラチフス、デング熱、血清病などがあげられるが、特に第4病(Dukes-Filatou's disease)が最も鑑別診断で問題となるとしており¹²⁾、「若し強いてその病名を求むれば、唯彼のデューク・フィラトウ氏の第4病あるのみなれども、該症も亦必ずしも今次流行を見たる病症と一致せず」と記載¹⁰⁾している。

ここにおいて、過去に報告された泉熱に関する学術論文の集大成である2編の単行本「泉熱」¹¹⁾¹²⁾を主として考察し、その臨床像および疫学像を自験例のY. pseudotuberculosis感染症のそれらと比較検討してみる。

泉熱の臨床症状について泉仙助¹²⁾は、「本症は発疹性熱性疾患であって、此等の症状を主症状とするのであるが、これに附隨して又他の諸器管も各

種の症状を発現するのである。而してその症状、経過は可なり複雑多岐であり、多型であることも本症の一特異性であると謂い得る」と述べている。泉熱の各地の集団発生においても、その臨床像の多型性が認められているが、これらの集団発生例にも一貫せる症状、経過があるとしてまとめた主要症状をTable 3に示す。また伝染病学会編の「泉熱」¹¹⁾で笠原は、泉熱の臨床経過図を詳細に示しており、これの一部をFig. 17に示す。これらを自験例のY. pseudotuberculosis感染症のそれとを比較すると、臨床症状および臨床経過においてもほぼ完全な一致をみる。

さらに各臨床症状を詳細に比較検討すると、泉熱では発熱は必発であり、全経過が10日から20日間と記載¹²⁾されており、特に2峰性の熱型が特異といわれている。自験例のY. pseudotuberculosis感染症においても、約半数に2峰性の発熱を認め、泉熱での反復性発熱の出現頻度の報告¹²⁾の平均64%(33~96%)とよく一致している。

発疹は泉熱ではほぼ必発とされており、好発部

Table 3 Major clinical manifestations in Izumi fever

Fever	Monophasic, diphasic, triphasic, irregular type		
Exanthema	Measles-like rash Scarlet fever-like rash Erythematous rash	Diphasic rash Erythema nodosum Enanthema Desquamation	
Tonsilar angina	Mild ((severe)) ((white pseudomembrane)) Group A streptococcus (-) (+)		
Eyes and nose	Hyperemic mucus membrane		
Neurologic findings	Headache, stupor, delirium, seizure		
Gastro-intestinal tract	Nausea, vomiting, abdominal pain Diarrhea (mucus stools)		
Liver, spleen	((swelling)) ((jaundice))		
Heart	Systolic murmur		
Respiratory tract	Physical findings (-) ((cyanosis))		
Lymphnodes	Cervical lymphnode swelling and tenderness		
Salivary gland	((parotitis))		
Urine	Proteinuria, urobilinogen reaction (+)		
Blood	Red blood cells ((anemia)) White blood cells leukocytosis leukopenia shift to the left Increased sedimentation rate		

() : occasionly seen

(()) : rarely seen

位は胸部、背部、四肢では関節の周囲たとえば膝蓋部、手および足の関節部、肘関節外側、手背、足背およびこれに近い皮膚すなわち前腕遠端部、下腿の下部である¹¹⁾¹²⁾。発疹の性状は麻疹様、猩紅熱様、紅斑様発疹などと多型複雑であり、同一集団発生例でも個々の症例により異なり、同一個体でも異なる性状が出現する場合もある¹²⁾。また2次疹、3次疹（結節性紅斑）など反復性発疹も特徴である¹²⁾。泉熱での皮膚所見を2編の泉熱の

単行本¹¹⁾¹²⁾より写した写真がFig. 18～26である。自験例のY. pseudotuberculosis 感染症でみられた皮膚所見のFig. 2～10とそれぞれ極めて一致した所見である。

泉熱において消化器系の症状をともなうこと、ある程度特異としており、下痢の程度も種々であり、少数には血便も報告されている。さらに特異的なものは、虫垂炎の疑いで開腹術を受けた症例の報告があり、回腸末端炎と解されている¹¹⁾¹²⁾。

Fig. 18 Rash seen in Izumi fever¹¹⁾



Fig. 19 Rash seen in Izumi fever¹²⁾

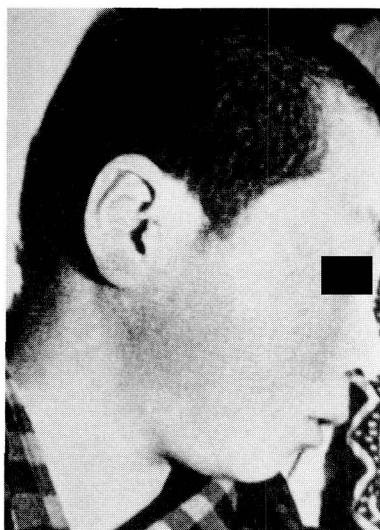


Fig. 20 Rash seen in Izumi fever¹²⁾



Fig. 21 Rash seen in Izumi fever¹²⁾

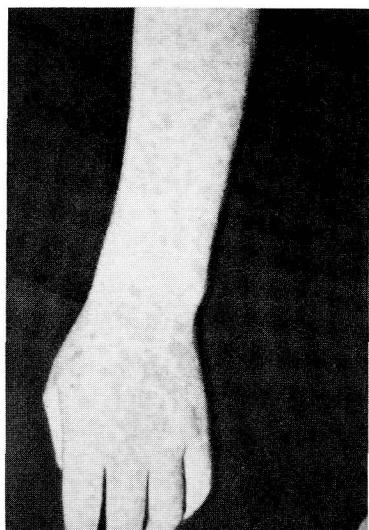
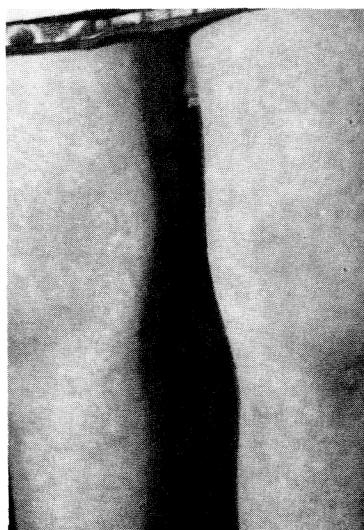
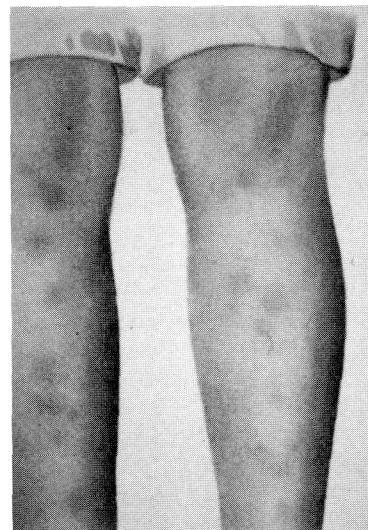


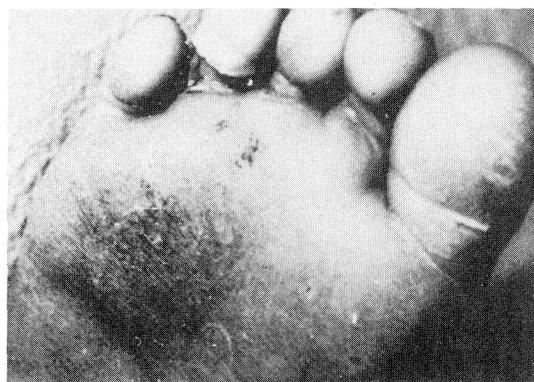
Fig. 22 Rash seen in Izumi fever¹¹⁾Fig. 23 Rash seen in Izumi fever¹²⁾Fig. 24 Rash seen in Izumi fever¹¹⁾Fig. 25 Erythema nodosum in Izumi fever¹¹⁾

これらの消化器症状も自験例の *Y. pseudotuberculosis* 感染症のそれらと一致し、右回盲部病変は、*Y. pseudotuberculosis* 感染症でみられる古典的な病変である腸間膜リンパ節炎や終末回腸炎とよく一致する。

粘膜所見では、泉熱では咽頭粘膜の多少の発赤を見るものが少なくないが、時に扁桃腺の糜爛、腫脹し、偽膜を附着する例の報告¹²⁾もあり、これらの所見も自験例の *Y. pseudotuberculosis* 感染症

で経験している。両疾患とも眼球結膜充血も流涙、眼脂分泌などは、ほとんど見ないという点でも一致している¹¹⁾¹²⁾。

泉熱において肝腫大は相当数において見られ、時に黄疸の出現をみると場合もあると記載されている¹²⁾。自験例164例以後、最近経験した *Y. pseudotuberculosis* 感染症の症例で、黄疸が出現した症例がある。肝機能障害は約10%に認めている。脾腫は泉熱では一般に認められないとされてお

Fig. 26 Desquamation in Izumi fever¹²⁾

り¹²⁾、自験例の *Y. pseudotuberculosis* 感染症では、敗血症例のみで認めている²⁾。

頸部リンパ節腫大は、泉熱でも認められており、程度も軽度でこの点でも両疾患で一致している。なお泉熱では耳下腺炎の記載¹²⁾があるが、自験例の *Y. pseudotuberculosis* 感染症ではまだその経験はない。

神経症状では泉熱では時に痙攣とともに意識混濁、頸部硬直、腱反射亢進を呈するという記載¹¹⁾があるが、髄液所見より無菌性髄膜炎と診断された症例があり、これも自験例の敗血症例での報告²⁾と一致する。

循環呼吸器系の所見では、泉熱では一種の肺炎、心筋炎が推定されており¹¹⁾¹²⁾、これも自験例の症例での所見と一致する。

自験例の *Y. pseudotuberculosis* 感染症では、急性腎不全の合併を12%に認めているが、泉熱で

も少数例において経過中に高度の腎炎の合併があると記載¹²⁾されている。事実、尿毒症で死亡した症例が報告¹²⁾されており、その出現時期も回復期である点で一致している。

泉熱における血液検査所見では、多くは急性期に核左方移動をともなう白血球增多を示し、リンパ球は初期に減少し、回復期に增多するとされている¹¹⁾¹²⁾。また、単球、好酸球增多の報告¹¹⁾¹²⁾もある。これらの所見はすべて自験例の *Y. pseudotuberculosis* 感染症での血液所見の特徴と一致している。さらに特異な所見として、泉熱では virocyte と呼ばれた異型リンパ球の出現が注目され、泉熱においてウイルスが原因として推定された根拠の一つとなっていた¹²⁾。泉熱での経過中の virocyte の出現率を Fig. 27 に示すが、この所見は自験例の *Y. pseudotuberculosis* 感染症で示した Fig. 13 と極めて類似している。

泉熱の疫学については、厚生省公衆衛生局防疫課の番場伸一¹¹⁾¹²⁾が、昭和2年より同26年までに発生した泉熱集団発生例94件、総患者数4,741例について、詳細な分析をしており主としてこの疫学調査結果を、自験例の *Y. pseudotuberculosis* 感染症の疫学と比較してみる。

泉熱の集団発生は、ほとんど全国的にあり、本州の中央部から全国的に蔓延したという推定¹¹⁾がある。Fig. 28 に泉熱集団発生の都道府県と、現在までに *Y. pseudotuberculosis* 感染症が報告されたか、当センターに依頼された検体により、その存在が証明された都道府県を示す。 *Y. pseudotu-*

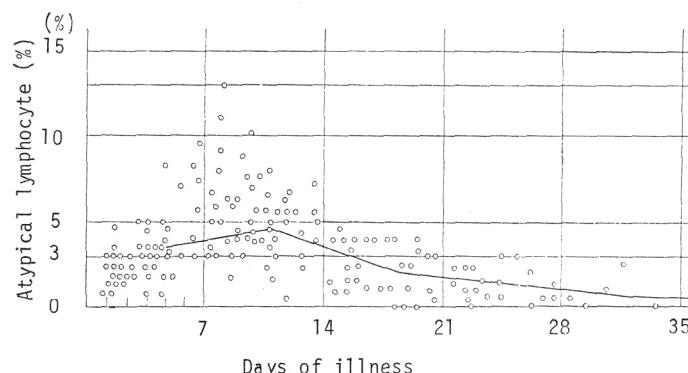
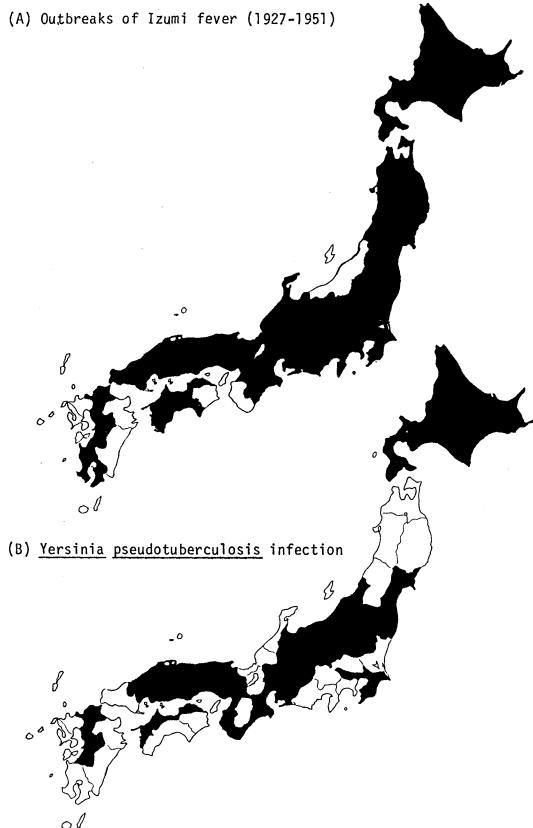
Fig. 27 Atypical lymphocyte in Izumi fever cited from "Izumi fever"¹²⁾

Fig. 28 Distribution of (A) Outbreaks of Izumi fever¹¹⁾¹²⁾ between 1927 and 1951 and (B) *Yersinia pseudotuberculosis* infection in Japan.



berculosis 感染症の診断は他施設においてもなされており、Fig. 28 に示した分布以外にも拡がって存在すると思われるが、泉熱の集団発生の分布と同様、北海道から九州までの分布があり、特に岡山県地方に限って存在するのではない。

泉熱の集団発生のうち、小学校や中学校などの特定集団ではなく、年齢の偏っていない一般対象中に発生した21例についての年齢分布を Fig. 29 に示す¹¹⁾¹²⁾。泉熱ではピークは7歳にみられ、自験例の *Y. pseudotuberculosis* の2歳と異なるが、やはり小児の疾患といえる。泉熱において年齢の偏りのない集団といつても、たとえばある地域での遠足後の発生であれば、乳幼児は参加していなかった可能性もあり、ピークの年齢差が出現したことと考えられる。

性別では男100対女114となっており、これらも

差があるが前述と同様の理由も考えられる。

Fig. 30 に昭和2年から26年までの泉熱の集団発生事例の月別頻度および昭和23年から25年までの泉熱の散発例の月別発生数を示す¹³⁾。これを自験例の *Y. pseudotuberculosis* 感染症164例の月別頻度 (Fig. 16) と比較すると、いずれも夏季には稀であることが共通している。さらに散発例の泉熱では1月、5月および12月のピークは自験例のそれと全く一致している。

泉熱では当初は2次感染はない信じられていたが、少ないながらも存在するといわれており、また再罹患例も稀である点でも両疾患は一致している。両疾患で家族内のほぼ同様発生は稀でない点も一致している¹¹⁾¹²⁾。

泉熱における集団発生の定型は、爆発流行の型で発生し、しかも急速に終息する特異な流行であり、経口感染が推定されている¹¹⁾¹²⁾。そのなかでまず注目されるのが水系感染といわれており、食餌の関与した集団発生の頻度は水に比して、はるかに少ないようである¹¹⁾¹²⁾。一方、自験例の *Y. pseudotuberculosis* 感染症では、昭和59年に世界で初めてと思われるが、患児の飲用した山水より本菌を分離し⁷⁾、その後、約20%に水系感染を証明した。これらでの推定潜伏期間は平均7.8日（3～16日）で、泉熱での推定潜伏期間の平均7.7日（1～21日）と極めて一致している。

これら飲用水の汚染源として、泉熱では笠原ら¹¹⁾は、本来ネズミの間の伝染病であって、病原体はネズミの排泄物に移行し、これが下水、その他なんらかの道を経て地下水に入り、井水を汚染するとしている。一方、*Y. pseudotuberculosis* 感染症でもやはり動物における病気との関係が重要視されており注目される。

さらに泉熱の集団発生事例においては、実際にその原因と思われる井戸水を飲用し、泉熱の発症を確認した報告がある¹⁴⁾¹⁵⁾。

泉熱の予後は、当初は一般に重篤な合併症は少なく、予後も良好と思われていたが、その後、死亡例の報告もあり、必ずしも安易感は許されないと記載¹²⁾がある。自験例でも敗血症の1例が死亡しており²⁾、必ずしも楽観できない。泉熱の治療に

Fig. 29 Age distribution in 21cases of Epidemic Izumi fever, which age was not biased¹¹⁾¹²⁾

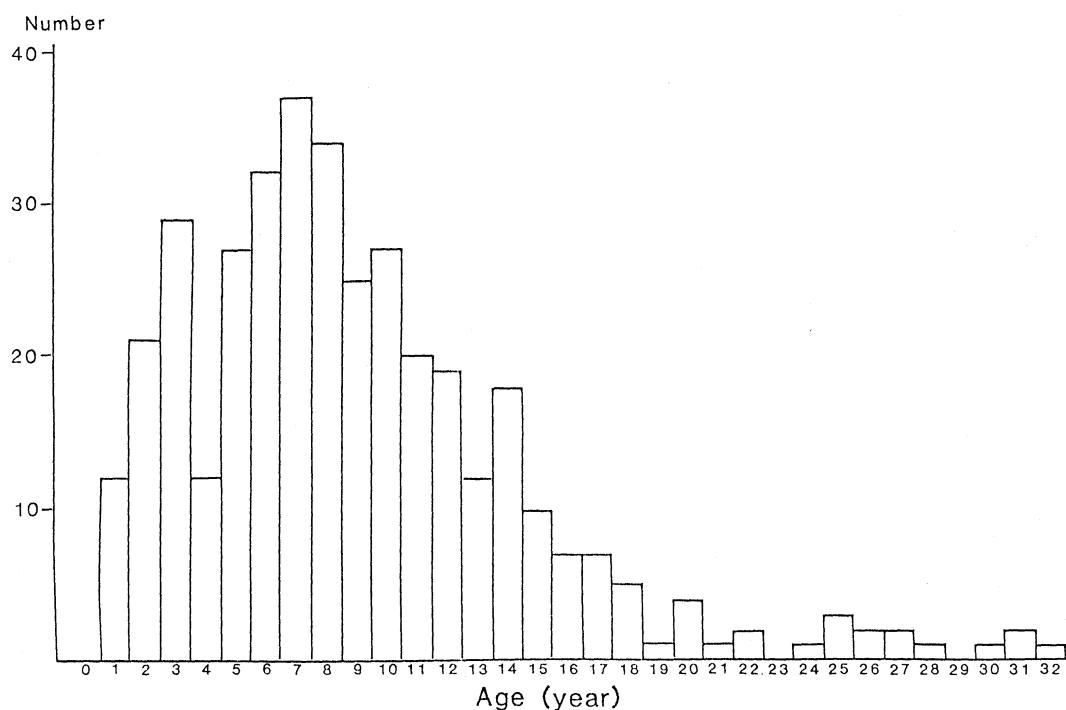
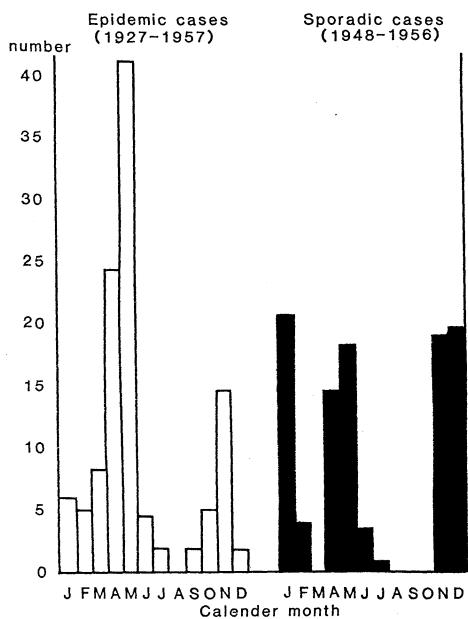


Fig. 30 Monthly distribution of Izumi fever¹³⁾



おいては、オーレオマイシン、クロロマイセチン、あるいはテラマイシンが有効であったともいわれ

ているが¹²⁾、control study はされてなく、抗生素が著効を奏するという結論は得られてなく、これも自験例の *Y. pseudotuberculosis* 感染症のそれと一致する。

以上、過去に報告された泉熱と自験例の *Y. pseudotuberculosis* 感染症の臨床像および疫学像を比較検討したが、両疾患とも差異を見出すことが困難なほど酷似していることが判明した。

泉熱では特定の診断基準はなく、特に散発例では種々の疾患も混入していた可能性もある。しかし、泉熱の特徴は爆発的集団発生をみるとことであり、昭和31年に発生した横浜市での泉熱の集団発生事例では、総患者数1,000人を越えた¹²⁾。このような泉熱集団発生事例での特徴のある所見は、*Y. pseudotuberculosis* 感染症以外には、現時点にまで集積されたなどの新しい病原体の感染症も、これらの特徴を満足させるものはないと思われる。

今回の報告における結果より、泉熱と *Y. pseudotuberculosis* 感染症は酷似しており、さらに最近10年間に報告された泉熱あるいは泉熱様疾患の

集団発生の3事例は、すべて*Y. pseudotuberculosis*によるものであったことが確認された。しかし、残念ながら過去に大流行した当時の検体は全く保存されてなく、現時点ではここに述べた以上の確認は得られない。

泉熱の病原体に関しては、感染症であることには異論がなかったが、初期には細菌説が有力であった。*Staphylococcus epidermidis*を血中および尿中より分離したという報告や、咽頭より溶連菌を分離したという報告があるが、いずれも確定とはならず、次第にウイルス説が有力となった。患者の血液、血清、糞便、尿、含嗽液、流行地のネズミなどより、種々のウイルスが分離されたという報告がある¹¹⁾¹²⁾。しかし、その当時はまだ組織培養法は確立されておらず、動物接種試験も発育鶏卵接種による方法であり⁶⁾¹²⁾、当時分離されたというウイルスの保存もなく、確定的なウイルスはない。また、最近の集団発生事例においても、精力的なウイルス学的検索がなされたにもかかわらず、病原ウイルスの分離は成功していない⁵⁾⁶⁾。

わが国における*Yersinia*感染症の本格的な歴史はまだ浅く、始まったばかりとも言える。古くは西沢が世界初例の*Y. pseudotuberculosis*による敗血症を、大正2年に報告¹⁶⁾して以来、約60年間の空白をおいて、血清学的に証明された*Y. pseudotuberculosis*感染症の症例が報告¹⁷⁾された。この60年間の間に、泉熱の初例報告がなされ¹⁰⁾、しかも大多数の集団発生が終焉しており、もはや忘れかけられようとしていた。約100件、総患者数約5,000人近くにもおよぶ集団発生において、なぜ*Y. pseudotuberculosis*が分離されなかつたのであろうか。血液培養陽性率は低いと思われるが、糞便からでも偶然に検出されていたかも知れない。しかし、その当時は*Yersinia*感染症はほとんど知られてなく、contaminationとして片付けられていたのかも知れない。しかし、*Yersinia*に関しては、偶然の検出は困難である。至適温度が低く、世代時間が長い特徴があるからである。現時点でも積極的に低温増菌法を取り入れた検出体系を組まないと、糞便よりの検出は困難である。

第2次大戦直後、あれほどの大流行があった泉

熱が、昭和30年以後、忽然と姿を消したのは恐らく上水道の整備や食品環境衛生などを含めた衛生環境の改善によるものと思われる。当センターでの*Y. pseudotuberculosis*感染症の大多数の患児が、未処理の山水や井戸水との飲用接触歴があり、その飲用水の場所は大部分が山間部であり、泉熱の発生しやすい地形といわれる場所¹¹⁾¹²⁾に相当するものと思われ、幻の疾患とさえいわれた泉熱は今日、*Y. pseudotuberculosis*感染症として甦ったのではないかと思われる。この古くて新しいともいえる*Y. pseudotuberculosis*感染症での病態生理、治療法、感染経路などの解明は、始まったばかりともいってよく、今後、幅広い視野に立った研究体制の確立が望まれる。

謝辞 稿を終わるにあたり、この発表に機会を与えていただいた琉球大学医学部小張一峰先生、*Yersinia*菌株の分与および血清群の同定をしていただいた鳥取大学農学部坪倉操先生、さらに長崎市田崎小児科医院田崎啓介先生をはじめ国立岡山病院山内逸郎先生ならびに多数の関係者の御指導、御協力に深甚の謝意を表します。

(この論文の主旨は第60回日本感染症学会総会(東京、1986年)および第89回日本小児科学会総会(久留米、1986年)にて発表した。)

文献

- 1) 大森文太郎、高木寛治、石田立夫、井上正直、中島洋、伊藤寛子、小播千鶴子：本邦で初めての集団発生をみた偽結核菌(*Yersinia pseudotuberculosis*)感染症。公衆衛生、46：205—212、1982。
- 2) 佐藤幸一郎、村上元正、井上正直、坪倉操：乳幼児*Yersinia pseudotuberculosis*敗血症の5例。日児誌、85：384—391、1981。
- 3) 佐藤幸一郎：泉熱、その本態はエルシニア感染症ではないか。一赤崎小学校の集団発生を検討して一。日本医事新報、2981：25—28、1981。
- 4) 佐藤幸一郎：*Yersinia pseudotuberculosis*感染症の13例。一いわゆる泉熱の病因論との関連について一。小児科臨床、34：1936—1940、1981
- 5) 篠崎英夫、国本幹雄、南典昭、国川真基裕：広島県生口島に発生した泉熱集団感染事例について。日本医事新報、2800：27—32、1977。
- 6) 三輪智恵子、川本尋義、松浦章雄：高山市某保育園に発生した泉熱様不明発疹熱のウイルス学的研究。岐阜衛生研究所報、24：1—9、1979。
- 7) 佐藤幸一郎、尾内一信：飲用水からの*Yersinia pseudotuberculosis*の分離。メディアサークル、30：426—429、1985。
- 8) 丸山務：わが国における*Yersinia*による集団

- 発生例。メディアサークル, 28: 379-380, 1983.
- 9) Sato, K., Ouchi, K. & Taki, M.: *Yersinia pseudotuberculosis* infection in children, resembling Izumi fever and Kawasaki syndrome. Pediatric Infectious Disease, 2: 123-126, 1983.
 - 10) 泉 仙助, 矢ヶ崎徳蔵, 杉下延郎: 最近金沢市内に流行せる一種の猩紅熱様発疹性熱性病に就いて。児科雑誌, 347: 667-689, 1929および348: 862-882, 1929.
 - 11) 日本伝染病学会編: 泉熱、所謂異型猩紅熱, 南江堂, 1953.
 - 12) 泉 仙助: 泉熱、診断と治療社, 1957.
 - 13) 泉 仙助: 泉熱、特にその臨床と病原体に就いて。
 - 日児誌, 57: 598-607, 1953.
 - 14) 児玉 威, 屋田健次郎, 田中 博, 吉田 忠: 井水の飲用による泉熱の感染発症試験。公衆衛生, 15: 77-79, 1954.
 - 15) 長坂佐武郎, 阿部 実, 丹 治汪, 南沢康雄, 北岡正見, 前田道明: 井水飲用による泉熱。人体感染症実験。公衆衛生, 15: 79-81, 1954.
 - 16) Saisawa, K.: Über die psuedotuberculosis bei menschen. Z. Hyg. Infektionskr, 73: 353-369, 1916.
 - 17) 坪倉篤雄, 河村和子, 平邦昭義: 血清学的に診断した(*Yersinia pseudotuberculosis*による)仮性結核菌症の1例。広島医学, 23: 260-263, 1970.

Clinical Findings and Epidemiology of *Yersinia pseudotuberculosis* Infection, Especially Concerned with Izumi Fever

Koichiro SATO

Children's Medical Center Okayama National Hospital

Y. pseudotuberculosis infection in children was diagnosed in 164 patients by the isolation of the organism from stool samples and/or documenting the rise of serum agglutination antibody titer. Additionally *Y. pseudotuberculosis* was isolated from blood in 6 patients. Principal clinical findings were fever, rash, and abdominal symptoms. Other signs and symptoms were injected eyes, strawberry tongue, desquamation, erythema nodosum, common cold symptoms, liver dysfunction, and renal failure. The peak incidence of age was 2-years-old. This disease was rare in summer time. During recent two years of study, *Y. pseudotuberculosis* was isolated from drinking well or mountain water in 19% of the patients. These characteristics were extremely mimicking to those of Izumi fever, which occurred in epidemics in Japan mostly after World War II. The etiology was not documented. Investigation was done in stocked sera from the patients of the epidemics of Izumi fever during last 10 years. High antibody titers were documented in these sera. Present author conclude the etiology of Izumi fever epidemics should be due to *Y. pseudotuberculosis*.