

話題の感染症

カンピロバクター感染症

Campylobacteriosis

み さわ なお あき
三 澤 尚 明
Naoaki MISAWA

要 旨

Campylobacter jejuni subsp. *jejuni* (以下 *C. jejuni*) および *C. coli* は世界各国において主要な食水系感染症の原因菌として重要視され、公衆衛生上の注意が払われてきた。しかしながら、多くの先進諸国においてカンピロバクター感染症は増加傾向にあり、その防除対策を講じることが急務となっている。カンピロバクターは微好気性細菌で、実験的には大気中の酸素濃度では生存することはできないが、厳しい環境中で生存するために必要な生存様式を兼ね備えている。したがって、カンピロバクター感染症を防除するためには、宿主内での発症機序だけでなく、食品を含む多様に変化するさまざまな環境中での生存様式（環境適応機構）を理解することも重要である。さらに、近年本菌のキノロン系薬剤に対する耐性獲得の増加や本症の合併症として麻痺を伴う Guillain-Barré 症候群 (GBS) や Miller-Fischer 症候群 (MFS) との関連が問題となっている。

はじめに

カンピロバクター属菌は、約 100 年前から家畜の流産菌（現在の *C. fetus*）として獣医領域では知られていたが、人の腸炎起因菌（現在の *C. jejuni/coli*）としての重要性が明らかとなったのは、まだ二十数年以内のことである³²⁾。本属菌の多くは動物の腸管内に広く分布しており、本症の伝播経路は食品を媒介する間接伝播と保菌動物の糞便による直接伝播がある。したがって、カンピロバクター感染症は人

獣共通感染症 (Zoonosis) として公衆衛生上重要なテーマの 1 つになっている。カンピロバクター属菌の中では、*C. jejuni* および *C. coli* が下痢起因菌として最も重要であるが、その他の菌種も下痢患者から分離されている。本稿ではカンピロバクター感染症を人獣共通感染症という観点から、最近の知見について概説する。

I. カンピロバクター属菌の分類と性状

カンピロバクター *Campylobacter* 属はアーコバクター *Arcobacter* 属とともにカンピロバクター科 (Family *Campylobacteraceae*) を構成し、*Campylobacter* 属には 17 菌種が含まれ、さらに亜種や生物型に分けられるものもある (表 1)³⁸⁾。グラム陰性、無芽胞のらせん状桿菌 (0.2~0.8 × 0.5~5 μm) で、陳旧培養を行うと球菌状に変化するものがある。両端もしくは一端に鞘のない極鞭毛を使ってコークスクリュー様の回転運動をする。例外として、*C. gracilis* および *C. hominis* は非運動性であり、*C. showae* は複数の鞭毛を有する。発育には酸素濃度が 3~15% の微好気条件を必要とする。菌種によっては発育に水素ガスを要求するものや嫌気条件を好む。至適発育温度域は 30~37℃ であるが、菌種により発育温度域が異なる。乾燥状態には極めて不安定である。Skirrow 寒天培地上では直径 1~2mm の紅色ないし褐色の隆起した集落を形成するが、菌株によってはムコイド様の扁平集落を形成するものもある。本属菌の基本的な生化学的性状はオキシダーゼ陽性、ほとんどの菌種が硝酸塩を還元するが、炭水化物を利用しない。炭素源としてアミノ

国立大学法人宮崎大学 農学部獣医学科
獣医公衆衛生学教室
〒889-2192 宮崎市学園木花台西 1 丁目 1 番

Laboratory of Veterinary Public Health, Department of Veterinary Science, Faculty of Agriculture, University of Miyazaki
(1-1 Gakuenkibanadai-nishi, Miyazaki-shi, Miyazaki)

表1 カンピロバクター属菌と主要な分離源

菌種	亜種	生物型	宿主生物
<i>C. fetus</i>	<i>fetus</i>		牛, 羊, カメ, 人
	<i>venerialis</i>		牛
<i>C. jejuni</i>	<i>jejuni</i>		牛, 豚, 鶏, 犬, 猫, 野鳥, 野生動物, 人, 動物園動物
	<i>doylei</i>		人
<i>C. hyointestinalis</i>	<i>hyointestinalis</i>		牛, 豚, 猿, ハムスター, カメ, 人
	<i>lowsonii</i>		豚, 鶏
<i>C. coli</i>			牛, 豚, 鶏, 犬, 猫, 猿, 人
<i>C. lari</i>			犬, 猫, 鶏, 猿, アザラシ, カラス貝, カキ, 野鳥, 人
<i>C. sputrum</i>		<i>sputrum</i>	牛, 豚, 羊, 人
		<i>bubulus</i>	牛
		<i>faecalis</i>	牛
		<i>paraureolyticus</i>	牛, 人
<i>C. mucosalis</i>			豚
<i>C. hyolei</i>			豚
<i>C. upsaliensis</i>			犬, 猫, 猿, アヒル, 人
<i>C. helveticus</i>			犬, 猫
<i>C. hominis</i>			人
<i>C. lanienae</i>			人, 牛, 豚
<i>C. concisus</i>			人
<i>C. curvus</i>			人 (口腔)
<i>C. rectus</i>			人 (口腔)
<i>C. showae</i>			人 (口腔)
<i>C. gracilis</i>			人 (口腔)

酸や有機酸を利用する。カタラーゼ陽性群で43℃で発育する菌種は“thermophilic *Campylobacter*”と呼ばれ、食中毒に関係する菌種はここに属する。*C. jejuni* NCTC11168株の全遺伝子構造が決定されている。DNAのGC含量(モル%)は29~47。

II. 発生状況

カンピロバクター感染症の増加傾向は先進諸国において1990年以降顕著に認められ(図1)、人口10万人に対する罹患率(1997年)は、アメリカ25人、デンマーク51人、イギリス100人となっており、サルモネラ症の患者数を上回っている^{6,30)}。このような世界各国における増加傾向は単に検査技術が向上したためによることだけではないと考えられる。わが国においても1982年に*C. jejuni*と*C. coli*が食中毒細菌に指定されてから、本菌による集団食中毒は毎年おおむね20例以上の発生があり、散発性下痢においてはサルモネラの検出率よりも高い傾向がみられる。平成13年および15年の厚生労働省の食中毒統計によると、*C. jejuni/coli*の発生件数がサルモネラのそれを上回り、第1位となった(図2)。

日本における増加傾向は、平成10年より食中毒統計の中に1人患者事例を入れたことによるところが大きく、散発事例が非常に多いことを示している。

III. 生態と疫学

本属菌は家畜、家禽、伴侶動物および野生動物の消化管や生殖器などに広く分布しており⁶⁾、これらに由来すると考えられる菌が河川や湖水さらには下水などからも分離されている¹⁰⁾。人へは菌に汚染された食品や飲料水を介して感染するほか、保菌動物との接触により感染する(図3)。先進諸国で最も感染源として重要視されているのがニワトリで、鶏肉の汚染率は他の畜肉に比べ非常に高い⁵⁾。国内外の調査によると、ニワトリでの垂直感染は起こらず、孵化後養鶏場内に菌が持ち込まれると水平感染によって短期間に感染が広がり、ニワトリの消化管内から内容物1g当たり $10^5 \sim 10^9$ 個の菌が検出される²⁵⁾。このようなニワトリが食鳥肉処理場内に搬入されると容易に交差汚染が起こり、最終製品が汚染される⁷⁾。日本国内の市販鶏肉の汚染実態調査では、約75%が汚染されていた¹⁹⁾。わが国ではニ

ワトリを含むさまざまな動物種の肉や内臓を不完全加熱あるいは生食する食習慣を持つため、感染するリスクが高い。また、井戸水や簡易水道などの消毒の不備による水系感染では患者数の多い事例が発生している⁸⁾。欧米では未殺菌乳による感染例が多数報告されている³⁾。海外旅行で感染する例も少なくない²⁴⁾。

C. jejuni/coli の疫学調査には、2つの血清型別法 (Penner 型²⁷⁾ と Lior 型¹⁴⁾ が広く用いられているが、診断用血清に限られた機関にしか配備されておらず、型別不能となる菌の頻度が高いのが欠点である。そのため、pulse field gel electrophoresis (PFGE)

法、*fla* typing, ribotyping などの遺伝子型別法が利用されている³⁹⁾。

カンピロバクターは微好気性細菌であるので、実験的には大気中の酸素濃度では容易に死滅するが、低温下で保存した水や食品中では比較的長期間生存することができる⁴⁾。したがって、食品や飲料水を介した感染が成立するためには、菌にとって厳しい生存環境に適応して生存するための戦略を兼ね備えていなければならない。このような観点から、*C. jejuni* の生存様式は2つに分けることができる(図3)。1つは活動期で、菌は宿主腸管内を鞭毛により活発に運動し、宿主粘膜上皮に付着する能力を持つ。ま

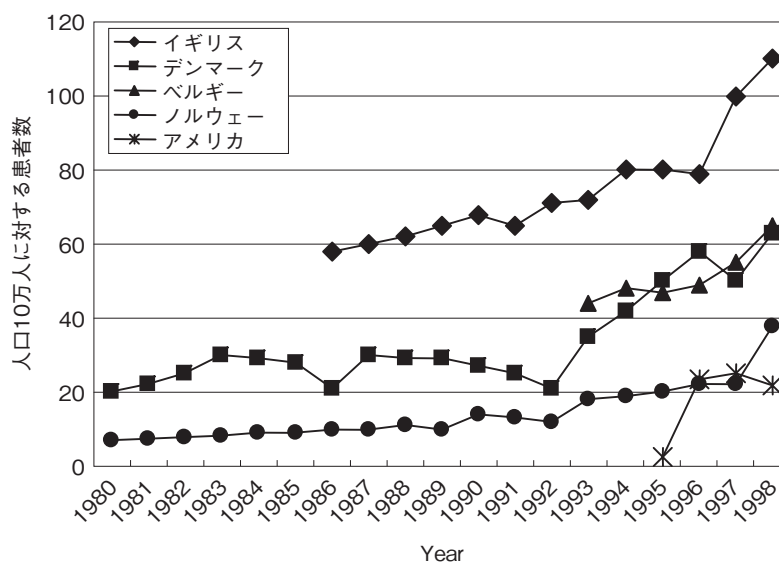


図1 先進5カ国におけるカンピロバクター感染症患者数の推移

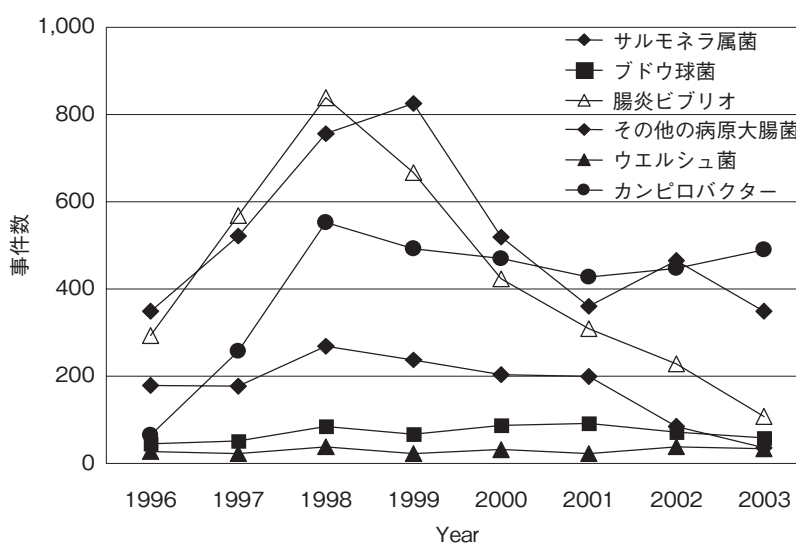


図2 国内における主要な細菌性食中毒発生件数の推移 (厚生労働省食中毒統計)

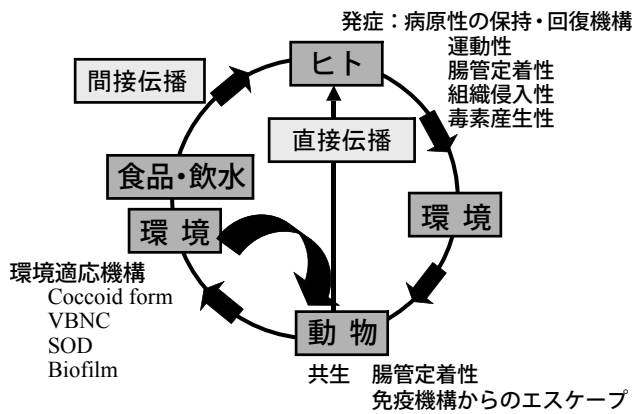


図3 カンピロバクターの感染様式

たこの活動期には毒素を産生したり，上皮細胞内に侵入あるいは貫通して菌血症を呈することがある。一方，菌体表層が莢膜様多糖で覆われ，鞭毛タンパクやリポオリゴ糖（LOS）がシアル酸で修飾されたり表層抗原の相変異が起こる¹⁵⁾のは，宿主の免疫応答から逃れるために重要な働きを持つと考えられる。第2の生存様式は休止期で，増殖した菌体が運動を止め，お互いに接着して集合体（自発凝集性およびバイオフィーム）を形成したり^{16,18)}，環境の変化に応じて菌形態がらせん状から球状に変化することが観察されている。さらに外界では，生きているが人工培地で培養できない，いわゆるVBNC（Viable But Non Culturable）と呼ばれる仮死状態となる³⁶⁾。前者は宿主の腸管内で共生関係を構築したり病原性を発揮する状態にあり，後者は厳しい環境中で生存するために必要な生存様式であると考えられる。したがって，カンピロバクター感染症を予防するためには，宿主内での発症機序だけでなく，食品を含む多様に変化するさまざまな環境中での生存様式（環境適応機構）を理解することも重要である。

IV. 病原因子

C. jejuni の病原性の解析は，その他の腸管病原細菌と同様，腸管定着性，細胞内侵入性，毒素産生性等の病原因子について遺伝子レベルで進められているが，各因子が病原性とどの程度関連しているのか明らかにされておらず，下痢発症機序を明らかにするには至っていない。1980年代に*C. jejuni* が下痢の原因となるコレラ毒素と抗原性ならびに生物学的性状の類似したエンテロトキシンを産生するという

論文¹¹⁾が報告されたが，現在でも毒素が精製されておらず，コレラ毒素と相同性を示す遺伝子も検出されていない。カンピロバクターでは実験動物を用いた感染モデルが確立しておらず，病原性の評価を行えないのがその解明を遅らせる大きな原因となっている。したがって，*C. jejuni*，*C. coli* は自然界に広く分布しているが，すべての菌が病原性を示すのかは不明である。

V. ゲノム解析とポストゲノム

下痢患者由来 *C. jejuni* NCTC11168 株の全塩基配列が決定され²⁶⁾，ゲノムに関する情報は，インターネット上で Sanger センターの Web site (http://www.sanger.ac.uk/Projects/C_jejuni/) から得ることができる。ゲノムは1,641,481塩基対（GC含量は30.55%）からなり，1654の蛋白と54のRNA分子をコードしている。*C. jejuni* の大きな特徴は，ゲノム内に少なくとも24の領域で，超可変配列（hypervariable sequence）が存在していることである。これは，単一のヌクレオチド（主としてGとC）が数個から十数個連続した短い配列で，主に菌体表層の構造物をコードする遺伝子（LOS，莢膜多糖，鞭毛修飾関連遺伝子）に高頻度に検出される。この poly-G/C tract が存在することによってDNAの相補鎖にずれが生じることがあり，結果としてフレームシフトや，鞭毛の発現にみられるようなスイッチのオン，オフによる切り替えが可能となる。このような相変異（phase variation）を生じさせる機構は，*C. jejuni* の表層抗原の多様性や宿主内外のさまざまな環境下における生存様式に重要な役割を果たしていると考えられている。現在ポストゲノム解析として，DNAマイクロアレイを用いた遺伝子の発現に関する研究や菌株間の遺伝子の比較解析，さらには発現タンパクの解析等が進められている⁴¹⁾。

VI. ヒトの感染症

1. 腸管内感染

C. jejuni による腸管感染症の症状は，他の感染型細菌性食中毒と類似し，2～5日の潜伏期の後，腹痛，頭痛，悪寒，発熱，悪心，嘔吐，倦怠感などが

見られ、水様性あるいは粘血性の下痢が認められる。下痢は通常1～3日程度で回復する³³⁾。感染菌量を推定するためのデータは少ないが、鶏肉料理を原因食品とする食中毒事例において、*C. jejuni*が53～750 cfu/g 検出されている²⁹⁾。また、ボランティアによる感染実験では 10^2 個程度の菌数で下痢が発症している^{2, 28)}。*C. jejuni*は30℃以下の温度では増殖できないことから、少ない菌量でも発症可能であると考えられる。したがって、食品の1次汚染やまな板などの調理器具を介した他の食品への2次汚染のレベルが低かったとしても食中毒の起こるリスクは高いと考えられる。さらに*C. jejuni/coli*は微好気性細菌であっても低温保存した食品中では比較的長期間生存できるため、食中毒の防止が難しい。一方、発症菌量が少なくても、ヒトからヒトへの感染はまれである。

下痢患者から分離される菌種は*C. jejuni*が90%近くを占め、その他の菌種の分離率は低いが、菌の分離法が*C. jejuni*と*C. coli*以外の菌種に適していないこともその原因となっていることが指摘されている。すなわち、菌種間の抗生剤に対する感受性が異なるため、用いる選択培地によっては*C. jejuni/coli*以外の菌種が分離できないためである。Lastovica¹³⁾は非選択培地を用いたフィルター培養法を37℃で水素濃度の高い微好気条件(Cape Town Protocol)で実施し、下痢患者便から*C. jejuni*以外の菌種、すなわち*C. concisus*, *C. upsaliensis*, *C. fetus*, *C. hyointestinalis*, *C. coli*, *C. lari*などが分離されると報告し、培養法の検討が必要であるとしている。これらの菌種は、伴侶動物、家畜、野生動物などの腸管に分布しており、ヒトへ感染する機会は*C. jejuni/coli*と同様に高いと考えられる。

2. 腸管外感染

合併症として敗血症、肝炎、胆管炎、髄膜炎、関節炎、GBS、MFSなどを起こすことがある。敗血症や髄膜炎は、免疫不全患者などの易感染者(Compromized host)にみられる³³⁾。

*C. fetus*はしばしば感染したヒトの血液中に検出されるが、菌体表層を覆うS-layerタンパクをコードしている複数の遺伝子(*sap* homolog)とプロモーターの組換えにより抗原性が変化し、補体を介した殺菌作用に抵抗し、宿主の免疫監視機構からエ

スケープしていると考えられている³⁷⁾。*C. rectus*や*C. showae*などは人の口腔内より分離され、腸炎ではなく歯周病との関連性が指摘されている。

GBSは最近になって*C. jejuni*との関連性が詳細に研究されている。GBSは急性の運動麻痺を主徴とする末梢神経系の炎症性、脱髄性疾患で、重度の後遺症を残す例や急性期の治療が十分にできないと死亡する例がある⁹⁾。これまでの疫学調査によるとGBS患者の少なくとも30%が*C. jejuni*の先行感染を受けていると推定されている¹⁾。MFSはGBSの重症で、眼筋に麻痺が起こる⁴⁰⁾。GBS、MFSの発症機序は依然として明らかにされていないが、本菌のある血清型のリポオリゴ糖(LOS)の糖鎖と人のガングリオシド糖鎖の分子相同性が確認され(図4)、感染によって生じた抗体がガングリオシドに自己抗体として働き、末梢神経組織の病変形成に関与することが示唆されている⁴²⁾。実際、GBS患者の20～70%程度にガングリオシドと結合する抗体が検出されている。しかしながら、*C. coli*や*Helicobacter pylori*などにもガングリオシドGM1糖鎖の分子相同性が検出されており³¹⁾、このことだけでGBSの病態を説明することは困難である。興味深いことに、日本で*C. jejuni*感染が認められたGBS患者より分離された菌のPenner血清型を調べると、約80%はO:19型によるものであった¹²⁾。しかしながら諸外国ではそのような傾向はみられない。O:19型菌株は分離された地域や由来にかかわらず遺伝子のクローナリティ(均一性)が高いのが特徴である^{17, 21)}。自然界でのO:19型の分布はほとんど明らかにされていないが、国産鶏肉からの分離例がある¹⁹⁾。さらに、鶏肉由来とGBS患者由来O:19型の遺伝子解

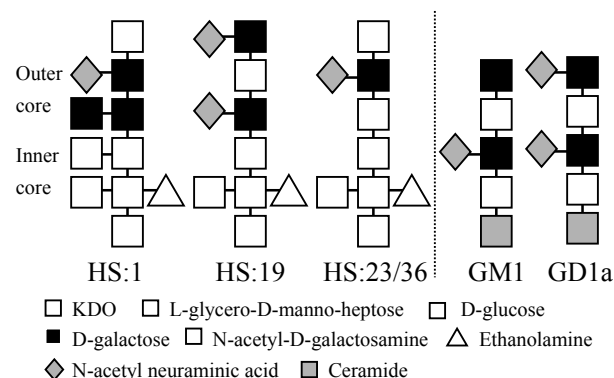


図4 *C. jejuni* LOS (血清型 HS:1, HS:19, HS:23/36) とガングリオシド(GM1, GD1a)の糖鎖構造の比較

析の結果、両者には大きな差異がみられなかった。鶏肉料理を原因とする食中毒で O:19 型が分離された患者が GBS に移行した例が報告されている（横山ほか、第 75 回日本感染症学会、2001）。

VII. 動物の感染症

1. ウシおよびヒツジ

C. fetus subsp. *fetus* の感染によって起こるヒツジの伝染性流産ならびにウシの散発性流産と *C. fetus* subsp. *venerealis* の感染によって起こるウシの流産、伝染性不妊が重要である。本症は繁殖障害以外に被害がなく、その他の臨床症状は認められない。流産は妊娠中期に多発する。種雄牛の包皮腔洗浄液と精液について蛍光抗体法と培養法を実施し、保菌牛を摘発する。牛カンピロバクター症は家畜伝染病予防法により届出伝染病に指定されている。*C. fetus* はウシの腸内容物ばかりでなく胆汁からしばしば分離される。これらの健康保菌牛は常に糞便中に排菌するので、ウシ自身への感染源となるばかりかヒトへの食品を介した感染源としても重要である。

2. ニワトリ

C. jejuni と *C. coli* が保菌されており、ヒトへの感染源として重要視されている。ニワトリ自体はほとんど発症することはないが、*C. jejuni* により肝炎（鳥ビブリオ肝炎）を起こすことが知られている。1950 年代～60 年代にかけて、北米と欧州において産卵鶏に産卵率の低下を伴う致死率の高い（10～15%）疾病として報告された²³⁾が、以後その発生は減少し、現在ではほとんど報告がない。ニワトリへのストレスや不適切な鶏舎環境が発症の誘引となっていると思われるが、詳細は不明である。

3. その他の動物

幼獣における下痢症の細菌学的検査において、カンピロバクターの関与が強く疑われる例が報告されているが、不顕性感染も多く、腸炎との因果関係は解明されていない²²⁾。実際、臨床現場では下痢を呈したイヌ、ネコの糞便の直接塗抹標本中に多数のカンピロバクター様ラセン菌が認められることが多く、抗生剤の投与で症状が改善される。したがっ

て、本来腸管内にいた菌が何らかの原因により増殖し、下痢発症に関与している可能性もある。イヌ、ネコでは *C. jejuni/coli* の他に *C. upsaliensis* が保菌されており、国内のイヌ、ネコにも浸潤していることが確認されている²⁰⁾。ブタの増殖性出血性腸炎ならびに腸腺腫症の病変部から *C. hyointestinalis* と *C. mucosalis* が高頻度に分離されたことから、本症の原因菌と考えられていたが、その後の研究で細胞内寄生性の *Lawsonia intracellularis* が原因菌であることが判明し³⁴⁾、両菌種は 2 次感染菌と考えられている。

VIII. 診断

患者便および食品などの検査材料を選択剤の入った液体培地（Preston 培地など）で増菌した後、Skirrow 培地や CCDA 培地などの選択分離培地を用いて分離・同定する。*C. jejuni/coli* は陳旧培養では球状に変化するので、菌形態を観察する際には注意が必要である。菌種に特異的な PCR などの遺伝子診断法も開発されている。*C. jejuni* による食中毒事例において、その感染源を特定するのは困難なことが多い。その主な理由として、食品中の汚染菌量が比較的少ないこと、潜伏期間が比較的長い（2～5 日間）ため原因食品が残っていないか、食品中の菌が死滅あるいは減少し、食品からの菌分離が困難であることなどが考えられる。特に食品の凍結・融解によって本菌の生残性は著しく減少する。食中毒発生時に検査材料に供試される検食は、凍結して保管されていることが多く、カンピロバクター食中毒の原因食品が特定できない原因の 1 つとなっていると考えられる。したがって、このような食品からの菌の分離には、増菌培養する温度を下げたり、選択剤の濃度を低くするか添加しないなどの工夫が必要となる。

IX. 予防と治療

予防法としては、食品の加熱調理と 2 次汚染の防止、伴侶動物の適正飼養などが重要である。特に感染源として問題となっているプロイラーに関しては、農場における衛生対策、プロバイオティクス投与による菌の排除、食鳥肉処理場における衛生対策

などが予防法として重要となるが、現状ではこれらの過程でカンピロバクターを制御するのは困難となっている。

エリスロマイシン、ニューキノロン系薬剤などが第1選択剤として用いられるが、ニューキノロン系薬剤に対する耐性菌の出現が問題となっている³⁵⁾。耐性菌の増加は、人由来株のみならず、家畜由来株においても同様の傾向を示している。ニューキノロン系薬剤は1990年代にウシやブタなどの家畜への使用が認められ、大腸菌症の予防・治療のためにニワトリにも広く使われるようになった。これらの薬剤の家畜への使用が認可された国では、家畜からの耐性菌の分離率が急速に上昇している³⁵⁾。さらに家畜からの耐性菌の出現率と一致して、下痢患者から分離されるキノロン耐性菌の分離率も増加傾向を示す調査結果が示された。ニューキノロン系薬剤は家畜への使用が認可される以前からヒトに投薬されていたが、*C. jejuni*のヒト由来耐性菌はほとんど検出されていないこと、薬剤の投与歴のない下痢患者からも耐性菌が分離されること等から、ヒトから分離される耐性菌の多くは家畜由来耐性株であると考えられている³⁵⁾。その他の薬剤では、テトラサイクリン耐性菌の検出頻度が高い。一方、エリスロマイシンに対する耐性菌は、そのほとんどが*C. coli*で、*C. jejuni*の検出率は低い。

おわりに

世界各国で本菌に関する調査・研究が精力的に行われてきたが、いまだに下痢発症機序は完全に解明されておらず、防除法においても今後の研究成果を待たねばならない。本菌による食中毒患者数が増加傾向にあることは、従来の予防対策では十分に予防できないことを裏付けるものでもあり、防除体制を強化するためには、パッシブ・サーベイランスからアクティブ・サーベイランスへの転換や農場から食卓までの連続的な微生物学的リスク評価を実施することが重要となろう。

カンピロバクターの遺伝的な多様性と環境の変化に適応した巧みな生存様式は、食中毒の制御を困難にさせる原因となっている。しかしながら、*C. jejuni*のゲノム解析が進めば、これまでに分からなかった病原性や生存様式に対する新たな知見を得る

ことが期待されるとともに、分子疫学的解析法や診断、予防、治療法などの開発が進むと考えられる。診断や疫学解析に用いる各種検査法においても可能な限り標準化して国際的なハーモナイゼーションを図り、地球規模で本症の防除を実施できるネットワークの構築が望まれる。

文 献

- 1) Allos, B. M.: *Campylobacter jejuni* infection as a cause of the Guillain-Barré syndrome. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 12 : 173-184, 1998.
- 2) Black, R. E. et al.: Experimental *Campylobacter jejuni* infection in humans. *J. Infect. Dis.* 157 : 472-479, 1988.
- 3) Blaser, M. J. et al.: *Campylobacter* enteritis associated with unpasteurized milk. *Am. J. Med.* 67 : 715-718, 1979.
- 4) Chan, K. F. et al.: Survival of clinical and poultry-derived isolates of *Campylobacter jejuni* at a low temperature (4 degrees C). *Appl. Environ. Microbiol.* 67 : 4186-4191, 2001.
- 5) Corry, J. E., Atabay, H. I.: Poultry as a source of *Campylobacter* and related organisms. *Symp. Ser. Soc. Appl. Microbiol.* 96S-114S, 2001.
- 6) Friedman, C. R. et al.: Epidemiology of *Campylobacter jejuni* infections in the United States and other industrialized nations. In *Campylobacter*, 2nd Edition. Nachamkin, I., Blaser, M. J., (ed.). 121-138. ASM press, Washington, D. C., 2000.
- 7) Genigeorgis, C. A. et al.: *Campylobacter jejuni* infection on poultry farms and its effect on poultry meat contamination during slaughtering. *J. Food Prot.* 49 : 895-903, 1986.
- 8) Gugnani, H. C.: Some emerging food and water borne pathogens. *J. Commun. Dis.* 31 : 65-72, 1999.
- 9) Hadden, R. D., Gregson, N. A.: Guillain-Barré syndrome and *Campylobacter jejuni* infection. *Symp. Ser. Soc. Appl. Microbiol.* 145S-154S, 2001.
- 10) Jones, K.: *Campylobacters* in water, sewage and the environment. *Symp. Ser. Soc. Appl. Microbiol.* 68S-79S, 200.
- 11) Klipstein F. A, Engert, R. F.: Purification of *Campylobacter jejuni* enterotoxin. *Lancet* 1: 1123-1124, 1984.
- 12) Kuroki, S. et al.: *Campylobacter jejuni* strains from patients with Guillain-Barré syndrome belong mostly to Penner serogroup 19 and contain beta-N-acetylglucosamine residues. *Ann. Neurol.* 33 : 243-247, 1993.
- 13) Lastovica, A. J., Skirrow, M. B.: Clinical significance of *Campylobacter* and related species other than *Campylobacter jejuni* and *C. coli*. In *Campylobacter*, 2nd Edition. Nachamkin, I., Blaser, M. J., (ed.). 89-120. ASM press, Washington, D. C., 2000.
- 14) Lior, H. et al.: Serotyping of *Campylobacter jejuni* by slide

- agglutination based on heat-labile antigenic factors. J. Clin. Microbiol. **15** : 761-768, 1982.
- 15) Logan, S. M. et al.: Structural heterogeneity of carbohydrate modifications affects serospecificity of *Campylobacter* flagellins. Mol. Microbiol. **46** : 587-597, 2002.
- 16) Misawa, N. et al.: Formation of a biofilm on smooth surface by slime producing strains of *Campylobacter jejuni*. World Veterinary Congress (abstract), 214, 1995.
- 17) Misawa, N. et al.: Differentiation of *Campylobacter jejuni* serotype O19 strains from non-O19 strains by PCR. J. Clin. Microbiol. **36** : 3567-3573, 1998.
- 18) Misawa, N. et al.: Detection and characterization of autoagglutination activity by *Campylobacter jejuni*. Infect. Immun. **68** : 6168-6175, 2000.
- 19) 三澤尚明ほか：ヒトおよび鶏肉由来 *Campylobacter jejuni* HS:2 および HS:19 血清型株の PCR-RFLP 法による遺伝子解析. 日獣会誌 **56** : 471-475, 2003.
- 20) 三澤尚明ほか：南九州地区の犬および猫における *C. upsaliensis* の保菌状況調査. 日獣会誌 **54** : 707-711, 2001.
- 21) Misawa, N. et al.: DNA diversity of the *wla* gene cluster among serotype HS:19 and non-HS:19 *Campylobacter jejuni* strains. J. Endotoxin Res. **7**: 349-358, 2001.
- 22) Misawa, N. et al.: Isolation and characterization of *Campylobacter*, *Helicobacter*, and *Anaerobiospirillum* strains from a puppy with bloody diarrhea. Vet. Microbiol. **87** : 353-364, 2002.
- 23) Moore, R.W.: Studies on an agent causing hepatitis in chickens. Avian Dis. **2** : 39-54, 1958.
- 24) 村瀬稔ほか：神戸市において過去 11 年間 (1989-1999) に下痢症患者から分離された腸管病原菌の検出状況. 感染症学雑誌, **75** : 883-893, 2001.
- 25) Newell, D. G., Wagenaar, J. A.: Poultry infections and their control at the farm level. In *Campylobacter*, 2nd Edition. Nachamkin, I., Blaser, M. J., (ed.). 497-509. ASM press, Washington, D. C., 2000.
- 26) Parkhill, J. et al.: The genome sequence of the food-borne pathogen *Campylobacter jejuni* reveals hypervariable sequences. Nature **403** : 665-668, 2000.
- 27) Penner, J. L., Hennessy, J. N.: Passive hemagglutination technique for serotyping *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni* on the basis of soluble heat-stable antigens. J. Clin. Microbiol. **12** : 732-737, 1980.
- 28) Robinson, D. A.: Infective dose of *Campylobacter jejuni* in milk. Br. Med. J. **282** : 1584, 1981.
- 29) Rosenfield, J. A. et al.: Serotyping of *Campylobacter jejuni* from an outbreak of enteritis implicating chicken. J. Infect. **11**: 159-165, 1985.
- 30) Rosenquist, H. et al.: Quantitative risk assessment of human campylobacteriosis associated with thermophilic *Campylobacter* species in chickens. Int. J. Food Microbiol. **83** : 87-103, 2003.
- 31) Sack, D. A. et al.: Microtiter assay for detecting *Campylobacter* spp. and *Helicobacter pylori* with surface gangliosides which bind cholera toxin. J. Clin. Microbiol. **36** : 2043-2045, 1998.
- 32) Skirrow, M. B.: *Campylobacter enteritis*: a "new" disease. Br. Med. J. **2** : 9-11, 1977.
- 33) Skirrow, M. B., Blaser, M. J.: Clinical aspects of *Campylobacter* infection. In *Campylobacter*, 2nd edition (Nachamkin, I., Blaser, M. J., Eds.), 69-88. ASM press, Washington, D. C., 2000.
- 34) Smith, D. G, and Lawson, G. H.: *Lawsonia intracellularis*: getting inside the pathogenesis of proliferative enteropathy. Vet. Microbiol. **82** : 331-335, 2001.
- 35) Smith, K. E., Bender, J. B., Osterholm, M. T.: Antimicrobial resistance in animals and relevance to human infections. In *Campylobacter*, 2nd Edition. Nachamkin, I., Blaser, M. J., (ed.). pp. 483-495. ASM press, Washington, D. C., 2000.
- 36) Tholozan, J. L. et al.: Physiological characterization of viable-but-nonculturable *Campylobacter jejuni* cells. Appl. Environ. Microbiol. **65** : 1110-1116, 1999.
- 37) Tompson S., Blaser, M. J.: Pathogenesis of *Campylobacter fetus* infections. In *Campylobacter*, 2nd Edition. Nachamkin, I., Blaser, M. J., (ed.). pp. 321-347. ASM press, Washington, D. C., 2000.
- 38) Vandamme, P.: Taxonomy of Family *Campylobacteraceae*. In *Campylobacter*, 2nd Edition. Nachamkin, I., Blaser, M. J., (ed.). 3-26. ASM press, Washington, D. C., 2000.
- 39) Wassenaar, T. M., Newell, D. G.: Genotyping of *Campylobacter* spp. Appl. Environ. Microbiol. **66** : 1-9, 2000.
- 40) Willison, H. J., O' Hanlon, G. M.: The immunopathogenesis of Miller Fisher syndrome. J Neuroimmunol. **100** : 3-12, 1999.
- 41) Wren, B. W. et al.: Post genome analysis of *Campylobacter jejuni*. Symp. Ser. Soc. Appl. Microbiol. 36S-44S, 2001.
- 42) Yuki, N. et al.: A bacterium lipopolysaccharide that elicits Guillain-Barré syndrome has a GM1 ganglioside-like structure. J. Exp. Med. **178** : 1771-1775, 1993.