

## 2. バイオテロに関する疾患の臨床診断および治療マニュアルの作成

**研究要旨** 2001年9月11日、ニューヨークの世界貿易センタービルなど複数の標的に対する同時多発テロは、国の安全性、安定性の考え方を根底から覆した。しかも、その直後から米国では、粉末状に加工した炭疽菌芽胞によるバイオテロが現実のものとなった。バイオテロに用いられる微生物は危険病原体であり、まれであったり、発生地域が限定されていたり、既に制圧されたものが多い。危険病原体によって惹起される感染症は、バイオテロが万一行われた場合第一線で診療に当たる一般臨床医が経験していないものである。バイオテロに用いられる可能性のある危険病原体による感染症について、その臨床像や治療法を取りまとめ、マニュアルづくりのたたき台となる文書を作成することを目的とした。

岩本 愛吉	東京大学医科学研究所	教授
山口 惠三	東邦大学医学部	教授
河野 茂	長崎大学大学院	教授
大西 健児	東京都立墨東病院	部長
角田 隆文	東京都立荏原病院	部長
賀来 満夫	東北大学大学院	教授
相楽 裕子	横浜市民病院	部長
吉開 泰信	九大生体防御医学研究所	教授
中村 修	慶応大学	助教授

### A. 研究目的

バイオテロに用いられる微生物は危険病原体であり、稀な疾患が多い。従って、多くの臨床医は経験がない。最初に患者を診療する医師がバイオテロ関連疾患ときづかなければ発生を把握することさえできない。また感染拡大防止においても臨床医の診断と治療に関する役割は大きい。そのためにもバイオテロ感染疾患と考えられている疾患の臨床診断、検査材料の選択そして治療法の選択について多くの医師が最新の知識を得ておくことが必要である。そのため関連する情報

を把握し、臨床診断マニュアルとしてまとめ、普及しておくことが重要である。また実際に検査や治療について検査研究部門と密接な連携を持つ必要がある。これらの最新情報を含めて治療マニュアルの作成を目指し、本年度はそのたたき台となる資料収集を行った。

### B. 研究方法

バイオテロに用いられる可能性のある危険病原体（ウイルス、細菌、真菌、リケッチア、クラミジア、毒素）につき、文献その他により情報収集を行い、臨床像、治療法等につき分担し、まとめた。また、邦人への適用を考え、ワクチンや治療法に関して欧米との比較を行った。

#### （倫理面への配慮）

文献などの情報検索と経験に基づく知見をまとめることを目的としており、倫理的な拝領を必要とする内容を含んでいない。

### C. 研究結果

米国疾病対策センター (CDC: Centers for Disease Control and Prevention) では、バイオテロに用いられる可能性の高い重要疾患としてカテゴリーを設け、対策が図られている (表1)。カテゴリーAは、①高いヒトからヒトへの伝染性、②高い致死率を有し、③公衆衛生上のインパクトが大きい。④結果として社会をパニックに陥らせる可能性があり、⑤国家の安全性・安定性に支障をきたす、などの観点から、公衆衛生上最優先の準備対応が必要だとされている病原体または毒素である。カテゴリーBは、①容易に伝染する微生物で、②中等度の伝染性を有するが致死率は低い。③CDCの診断能力を特に強化し、疾患サーベイランスを強化する必要があるものとされている。カテゴリーCは、①手に入れやすく、②生産と散布が容易で、③伝染性、致死率が高く、公衆衛生上のインパクトが増大する可能性があるものとされている。今後、遺伝子工学の手法で改変され、新たな脅威を生む可能性のある病原体などからなるカテゴリーDを設ける可能性も考慮されている。

(表1)

#### 【カテゴリーA】

1. 天然痘 (*Variola major*)
2. 炭疽 (*B. anthracis*)
3. ペスト (*Y. pestis*)
4. ボツリヌス中毒 (*C. botulinum*)
5. 野兎病 (*F. tularensis*)
6. ウイルス性出血熱 (Ebola virus等)

#### 【カテゴリーB】

1. Q熱 (*Coxiella burnetii*)
2. ブルセラ症 (*Brucella spp.*)
3. 馬鼻疽 (*Burkholderia mallei*)
4. 類鼻疽 (*Burkholderia pseudomallei*)
5. 脳炎 (alpha viruses)
6. 発疹チフス (*Rickettsia prowazekii*)

7. Toxic 症候群 (Ricin, Staphylococcal enterotoxins)
8. オーム病 (*Chlamydia psittaci*)
9. 腸チフス' (*Salmonella typhi*)
10. 出血性大腸炎 (EHEC)
11. コレラ (*Vibrio cholerae*)
12. クリプトスポリジウム (*C. parvum*)

#### 【カテゴリーC】

1. ニパ脳炎
2. ハンタウイルス肺症候群
3. ダニ脳炎
4. 黄熱
5. 多剤耐性結核

本年度は、これらのうち代表的なものについて病原体分類別に分担研究を行った。

### A. ウイルス疾患 (岩本)

#### 1. 天然痘

痘瘡ウイルスによって起こる全身の発疹性疾患で、ヒトが唯一のウイルス保因者となる。ヒトからヒトへと飛沫感染・接触感染することによって流行する。発熱や筋肉痛で発症し、2～4日後に特徴的な発疹が出現し、顔面と四肢に遠心性分布を示し、丘疹→水疱→膿疱と同調性に進行する (図1)。致死率はウイルス株によってかなり異なるが、最も強毒で、かつてインドなどで流行した *Varicella major* で致死率約30%とされている。世界保健機構 (WHO) が1967年から展開した天然痘根絶計画により、1977年ソマリアで発生した症例を最後に自然感染例は地球上から消滅した。WHOは1980年に根絶宣言を行い、それまでに各地で分離された痘瘡ウイルスは米国アトランタのCDC (461株) と旧ソ連モスクワの国立ウイルス研究所 (約160株) にそれぞれ保管されることになった。WHOは、1980年代から現在に至るまで数回にわたり痘瘡ウイルスの廃棄についての会議を

開催しているが、廃棄は実現されていない。危惧されているのは、旧ソ連に保管されていたウイルス株である。WHO に通報されることなく、生物兵器研究所のある西シベリアのノボシビルスクに移され、研究がなされたとされている。研究者たちの待遇は劣悪で、ソ連邦の崩壊にもなって一部の研究者はウイルス株などとともに闇に消えた、との情報がある。

かつて用いられた種痘、すなわち痘瘡ワクチンは、100万人に射てば10人程度が死亡し、その倍程度の脳炎患者とさらに多数の後遺障害が生じるという代物だが、効果もすばらしい。千葉県血清研究所のLC16m8株は世界で最も副作用が少ない痘瘡ワクチンとされているが、歴史上10数万人程度にしか投与されていない。米国では政治判断により、国民全員が受けられるよう3億本の痘瘡ワクチンを準備することが決定された。先進工業国の多くは、人口の20%程度に投与できる量を備蓄しているといわれている。わが国では厚生労働省が平成13年度の予算で250万本のLC16m8株を確保した。わが国では、予防接種法によって3回接種の行われていた種痘が、昭和51年から55年にかけて段階的に中止された。1回の接種では不十分であり、昭和51年以降に生まれた日本人は、免疫がない。

痘瘡ウイルスに対して、シドフォビルという抗ウイルス薬が効果を示すといわれているが、ヒトの治療に使用されたことはない。今後研究されるべき重要なテーマだが、ウイルスそのものを使って研究できるのは、米国とロシアだけである。

## 2. ウイルス性出血熱（エボラ出血熱）

エボラウイルスはフィロウイルス科に分類され、近縁のウイルスにマールブルグウイルスがある。1967年ワクチン研究用として、ウガンダからヨーロッパに輸入されたアフリカミドリザルから実験室感染が起こった。問題とな

ったドイツの都市名を取り、マールブルグウイルスと呼ばれている。エボラ出血熱の最初は、1976年のスーダンとザイールからの報告である。ザイールのエボラ川にちなんで、病気はエボラ出血熱、原因ウイルスはエボラウイルスと名付けられた。発熱、頭痛などで発症し、消化管などからの出血がおこり、極めて致死率が高い。感染者の致死率はスーダンで53%、ザイールで約90%であり、その後ザイールやコートジボアール、ガボン、ウガンダなどでアウトブレイクが報告されている。自然界におけるエボラウイルスの宿主はまだ見つからない。エボラウイルスは密林のどこかに存在し、誰かが感染する。この部分はミステリーである。しかし、その後のアウトブレイクは、出血した患者の看護をした家族や、病院内で患者の介護にあたった医療従事者や周囲の患者におこったことに注意してほしい。手袋が無いために素手で出血の手当をする。注射器、注射針の不足のため、他の患者に同じ注射器と針を使う。先進国で現在作られる注射器のほとんどは、使い捨てを原則とするプラスチック性であり、針すら注射器への接合部はプラスチック性である。煮沸などにより安価に再使用できる製品ではないのである。エボラ出血熱は、手袋、注射器、針などの適正な使用により、少なくとも感染拡大を防げる感染症である。

## 3. ハンタウイルス感染症

ハンタウイルスはブニヤウイルス科の属名の一つで、臨床像からさらに2つのウイルス群に分けることができる。一つは、アジアからヨーロッパに広く分布する腎症候性出血熱（HFRS: Hemorrhagic fever with renal syndrome）であり、他方は北米にあるハンタウイルス肺症候群（Hantavirus pulmonary syndrome）である。HFRSが最初に注目を集めたのは、朝鮮戦争の時である。国連兵士の間に多数感染者が出た。1982年韓国の李らがウ

ウイルスを分離し、ハンターン (Hantaan) 川にちなんでハンターンウイルスと名付けた。その後関連したウイルスがいくつも発見され (プウマラウイルス (Puumala virus)、ポロジャウイルス (Poroglia virus) など)、ハンタウイルス (Hantavirus) 属としてまとめられるようになった。流行地によりハンタウイルスの種類が異なるため、HFRS の臨床像も多少異なる。スカンジナビアの HFRS は比較的軽症の腎炎が多い。東アジアの HFRS は高熱、蛋白尿、出血傾向とともに腎不全が進行し、死亡例が見られる。いずれも感染した野ネズミに咬れたり、ウイルスを含む尿に汚染された埃を吸い込んで感染する。実験室で使用されるラットが感染していることがあり、医学生物系実験者などを中心に我が国でも注意が必要である。

#### 4. 狂犬病

狂犬病も国内発生がなくなって以来久しい。しかし、狂犬病のない国がむしろ珍しいことを知っておくべきである。東南アジアやインドなどイヌの間に狂犬病がある国々では、旅行時など特に注意が必要である。北アメリカなどではイヌの間に狂犬病の流行はないが、コウモリやアライグマの感染率の増加が憂慮されている。日本はペット王国でもある。ペットとともに入った狂犬病ウイルスに国内で感染する例がないとは限らない。パスツールがワクチンを開発したことで有名であるが、一度発症したら今でも助ける方法はない。

#### 5. ニバウイルス

1998年9月北部マレーシアのイポー付近で脳炎が集団発生した。日本脳炎と考えられたこの疾患は、ブタの飼育地域で流行し、1998年12月、1999年1~2月にはクアラランプール近郊にも発生した。日本脳炎で多い小児や老人の患者は少なく、屈強な成人男子の症例が多く、日本脳炎のワクチン摂取を受けたものも含ま

れていた。まもなくこの脳炎の原因は蚊によって媒介される日本脳炎ウイルスではなく、新種のパラミクソウイルスである事がわかった。最初のウイルスが分離された患者の出身の村の名前を取り、ニバウイルスと名づけられた。1994年にオーストラリアで競走馬と調教師を殺したヘンドラウイルスと約80%の相同性がある。ニバウイルスはブタからヒトに直接感染し、養豚業を営む多くの人たちが犠牲になった。マレーシア政府は100万頭以上のブタを処分した。ニバウイルスの出現は、新興感染症の新しい1ページとなるとともに、類似の疾患が全く異なるウイルスによって起こることを我々に教えた。

#### 6. ウエストナイルウイルス

デングウイルスや日本脳炎ウイルス、ダニ脳炎ウイルスなどとともにフラビウイルス科に属する。1937年にウガンダで最初に分離された。自然界のトリが宿主となって蚊との間で感染サイクルを構成し、蚊が成熟する春先から秋までの間、ウイルスの増幅サイクルが働く。ヒトやウマなどの動物は、たまたま蚊に刺されて感染する。イエカ (*Culex*) の仲間を中心に、シマカ・ヤブカ (*Aedes*) など多くの蚊がベクターとなる。

##### 【ウエストナイルウイルスの疫学】

アフリカ全土、中東、ヨーロッパの一部、旧ソ連、インド、インドネシアなど、世界中に幅広く分布している。米国では、1999年8月23日ニューヨーク市の臨床医 Deborah Asnis が2例の脳炎患者を通報したのが最初である(1)。抗原の類似による交差反応から、WNVに近縁で全米に分布しているセントルイス脳炎ウイルス (St. Louis encephalitis virus) が原因だと最初は考えられた。しかし、詳細な検討の結果、北米で最初の WNV と結論された。1999年9月28日までの約一ヶ月間に17の確定症例と20例の疑い症例がニューヨーク市を中心

に確認され、4名の死亡者があった（全て68歳以上の高齢者）。その後、2000年には東海岸の数州、2001年には全米のほぼ半分、2002年9月にはほぼ全米とカナダ、ケイマン諸島と爆発的な流行を示している。2002年には、全米で2,121人が検査で陽性と診断された（2002年9月25日までの中間データ）(2)。

#### 【ウエストナイル熱の臨床症状および病態】

- ・ 潜伏期は2～14日(3)。
- ・ WNVに感染した人の5人に1人程度が、軽度な発熱症状を呈する。
- ・ 典型例の症状は軽度で、だるさ、発熱（2峰性のこともあり）、頭痛、筋肉痛、発疹（発熱時または解熱時）、食欲不振、全身リンパ節腫脹などを呈する。症状は3～6日持続し、急速に回復する。
- ・ 無菌性髄膜炎あるいは脳脊髄膜炎（Meningoencephalitis）を起こす頻度は、感染者150人当たり1人程度。50歳以上ではその頻度が高い。
- ・ 脳炎症状を呈する患者では、強烈的な脱力を伴う症例が多く、しばしば人工呼吸器による呼吸補助を必要とする。
- ・ 急性弛緩性麻痺からギラン・バレ症候群の診断を受けた症例もあるが、脊髄前角傷害によるポリオ症状を呈した症例も報告されている(4,5)。

ヒトの感染は通常蚊によって媒介されるが、ひとりのドナーから摘出された4つの臓器に絡んで患者が発生したため、血液や臓器も感染ルートとして注目されている。

#### 【ウエストナイル熱の診断】

- ・ ウイルス学的診断は、血清や髄液、組織などからウイルスを分離培養するか、RT-PCRによりウイルスRNAを検出することであるが、感度はあまりよくない。
- ・ 免疫学的診断として、WNV特異的IgM抗体をELISAにより検出する。脳炎患者の約75%で、発症後4日までに血清あるいは

髄液のIgM抗体が陽性となる。IgM抗体は7～8日までにはほぼ全例が陽性となり、感染後1年以上陽性が持続することもある。検査材料としては、血清より髄液が望ましい。血清を使う場合は、ペア血清を用いるなどより注意深く判定する必要がある。また、陽性の結果を得た場合も日本脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルスなどとの交差反応に注意する必要がある。

- ・ 死亡例では脳組織の免疫組織染色が有用である。
- ・ 国内の検査機関と連絡先は：  
国立感染症研究所・ウイルス第1部：  
倉根一郎、高崎知彦  
〒162-8640 東京都新宿区戸山 1-23-1  
Tel: 03-5285-1111（代）

#### 【ウエストナイル熱の予防および治療】

- ・ 現在予防ワクチンはない。黄熱ワクチンとのリコンビナントワクチンなどが検討されている。
- ・ 動物実験では、日本脳炎ウイルスとWNVの間で交差免疫の成立することが示されているが(6)、ヒトについてはデータがない。
- ・ 治療は対症療法のみである。

#### 【ウエストナイル熱に関する文献】

1. Asnis, D., Conetta, R., Waldmon, G., et al. Outbreak of West Nile-like viral encephalitis: New York, 1999. *MMWR* 48:845-849, 1999.
2. West Nile virus activity - United States, September 19-25, 2002, and Michigan, January 1-September 24, 2002 - *MMWR* 51:862-864, 2002.
3. Petersen, L.R., Roehrig, J.T., Hughes, J.M. West Nile virus encephalitis. *NEJM* 347:1225-1226, 2002. ([www.nejm.org](http://www.nejm.org)).
4. Leis, A.A., Stokic, D.S., Polk, J.L., et al. A poliomyelitis-like syndrome from West Nile virus infection. *NEJM* Vol. 347, No. 16, October 7, 2002. ([www.nejm.org](http://www.nejm.org)).

5. Glass, J.D., Samuels, O., Rich, M.M. Poliomyelitis due to West Nile virus. NEJM Vol. 347, No. 16, October 17, 2002. ([www.nejm.org](http://www.nejm.org)).
6. Goverdhan, M.K., Kulkarni, A.B., Gupta, A.K., et al. Two-way cross-protection between West Nile and Japanese encephalitis viruses in bonnet macaques. Acta Virol. 36:277-283, 1992.

## B. 細菌疾患 (山口)

### 1. 炭疽

#### 【炭疽菌の特徴】

炭疽の起炎病原体は炭疽菌 (*Bacillus anthracis*) である。炭疽菌は好気性のグラム陽性桿菌で、芽胞を形成する。感染動物内では単独か短い連鎖を形成するが、人工培地で培養した場合、長い連鎖を形成する。炭疽菌は大気中で数時間内に芽胞を形成し、熱、化学物質、pH、紫外線などに抵抗性がある。栄養型は一般的な人工培地によく発育するが、他の *Bacillus* 属の栄養型より比較的死滅し易い。

炭疽菌はグラム陽性桿菌で鞭毛を持たず運動性(-)である。長さ 1~8 マイクロ、幅 1~1.5 マイクロの大型の細菌であり、芽胞の大きさも 1 マイクロ程度である。芽胞は臨床検査で通常用いられるものであればどのような培地でも 37℃で発育する。菌は竹竿をつないだような形状を示し、巻毛様のコロニーを形成し羊血液寒天培地では溶血は示さない。

バイオテロを切り離して考えると、本来、炭疽は家畜に起こる疾患で、人畜共通感染症である。ヒトには一般的に家畜や土壌中の菌を介して感染するが、皮膚になんらかの傷があってその部位から炭疽菌が侵入して感染する頻度が高い。患者の多くは家畜あるいはその加工品などを扱う職種で、炭疽に罹患した動物を扱って感染することが多い。

#### 【炭疽の疫学】

本疾患は世界的に分布しており、特に、アジア、

南米、アフリカでは今でも地方病として発生がみられる。わが国では炭疽の発生は極めてまれな状況になっており、1965年に岩手で集団発生がみられたが、それ以降は年間あるいは数年に1例程度の発生しかみられていない。生物兵器としての炭疽菌の使用は国際条約で禁止されている。しかし旧ソビエト連邦の Sverdlovsk で 1979年に軍の研究施設から炭疽菌が漏れ出てエアロゾルとして散布される事件が発生し、79人が肺炭疽に罹患しうち68人が死亡している。

表1. 炭疽の主な感染経路とその特徴

皮膚炭疽	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 感染動物あるいはその加工品 (骨, 毛皮, 皮革) との接触</li> <li>・ 皮膚の傷口より感染</li> <li>・ まれに昆虫による咬傷より発生</li> </ul>
肺炭疽	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 芽胞による空気感染</li> <li>・ 数千~数万個の炭疽菌芽胞の吸引により発生.</li> <li>・ 自然発生は非常にまれである.</li> <li>・ ヒトからヒトへの直接の感染はないとされている.</li> </ul>
腸炭疽	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 経口感染</li> <li>・ 汚染食肉を生もしくは未調理で摂取し発生.</li> </ul>

#### 【炭疽の臨床症状】

炭疽は 1) 皮膚炭疽、2) 肺炭疽、および 3) 腸炭疽の 3 種類に大きく分類され、それぞれ感染経路が異なっている (表 1)。自然感染の場合、皮膚炭疽が最も多く発生しているが、2001 年のアメリカにおけるバイオテロでは皮膚炭疽とともに肺炭疽が高率に発生している。なおこれら 3 種類の炭疽以外にも、まれに炭疽菌性髄膜炎もみられる。潜伏期は感染経路や感染菌量によって大きく影響されるが、一般的に皮膚炭疽と腸炭疽の場合、通常 1~7 日とされている。肺炭疽は感染後 2 日程度で発症する例もみられるが、最長の潜伏期は 60 日という報告もある。

### a. 皮膚炭疽

初期には菌の侵入部位に虫刺されに似た限局性の隆起性病変ができる。数日後には無痛性で非化膿性の悪性膿胞が出現し、中央部が壊死を起こして時間の経過とともに黒色に変化し、皮膚炭疽に特徴的な病変を形成する。もともと皮膚に擦り傷などの傷口があるとより感染しやすく、感染部位としては頭部、前腕あるいは手などの頻度が高い。なお感染局所の病変以外に感染部位の所属リンパ管炎やリンパ節炎を合併するが多い。

表2. 炭疽の主な臨床症状

#### 皮膚炭疽

- ・虫刺され様の初期病変
- ・無痛性の非化膿性の悪性膿胞の出現
- ・所属リンパ管炎やリンパ節炎

#### 肺炭疽

- ・感冒様症状で初発
- ・頭痛、筋肉痛、悪寒、発熱、胸痛
- ・呼吸困難、チアノーゼ、
- ・失見当識、譫妄、意識障害<sup>1)</sup>

#### 腸炭疽

- ・吐気、嘔吐、腹痛、発熱などで発症
- ・吐血、血便、激しい下痢
- ・咽頭炎、嚥下障害、頸部リンパ節炎<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 肺炭疽の約半数の症例は出血性の髄膜炎を合併する。

<sup>2)</sup> 口咽頭部感染の場合

### b. 肺炭疽

最初は微熱、倦怠感などの感冒用症状が数日間続き、さらに頭痛、筋肉痛、悪寒、および胸痛が起きる。その後、一見回復したようにみえる症例もあるが、それ以外の例はそのまま急激に劇症的な状況に進展し、重症例では、呼吸困難、チアノーゼ、胸水などを伴い、さらにショックや昏睡を伴う失見当識に進展する。X線像では縦隔部位の感染を伴い、高度なリンパ節腫脹に伴って急激に縦隔が拡大している所見が認められる。炭疽菌性髄膜炎を合併すると急激な意識障害が起こり重篤な状態になりやすい。なお動物を用いた基礎的な実験結果をもとに、50%

致死率 (LD50) は1人のヒトが2500~55000個の芽胞を吸い込む量に相当すると考えられている。

### c. 腸炭疽

腸管感染では汚染された食品を接種後に嘔気、嘔吐、腹痛、発熱などで発症する。さらに炭疽菌から放出された毒素が出血性壊死を起こし、吐血、血便などを伴い、下痢も高度になる。口咽頭部感染では咽頭炎、嚥下障害、発熱を訴え、頸部のリンパ節炎が起きる。

表3. 炭疽診断のための検体の種類と採取法

#### 1. 皮膚炭疽

- ・病変部位 (滅菌綿棒で採取)<sup>1)</sup>

#### 2. 肺炭疽

- ・喀痰 (一般の喀痰容器に採取)
- ・鼻腔ぬぐい (保菌の可能性がある場合)

#### 3. 腸炭疽

- ・糞便

<sup>1)</sup> 水疱の場合は穿刺し、痂皮の場合は端の部分から滅菌綿棒を押し込んで回す

※原則的にいずれの場合も血液培養を併用。

※髄膜炭疽が疑われる症例では髄液および血液培養を行う。

※血液の直接塗抹染色用には抗凝固剤入りの採血管で末梢血を採取する。

### 【炭疽の診断】

皮膚炭疽、肺炭疽、および腸炭疽のいずれの疾患もまずは問診や臨床症状を参考にして炭疽を疑うことができるかどうか、早期診断上の重要な鍵となる。特に家畜を扱う職業に従事している人で家畜が急に死亡した場合などでは、炭疽の可能性も考慮に入れて鑑別を行う必要がある。テロに伴って発生した炭疽を早期に診断するには、同時期に類似した症状を有する症例が多発していないかどうか注意すべきである。炭疽の確定診断は炭疽菌の培養ならびに同定によってなされる。

培養のための検体として、悪性膿胞、痂皮、喀痰、リンパ節、腹水、脳脊髄液または血液などが挙げられる (表3)。炭疽では比較的高率

に菌血症あるいは敗血症を伴いやすいので、原則的にいずれの病型の場合も血液培養を施行する。また炭疽菌に敗血症を合併した場合、血中菌数が多い傾向があるため、血液の直接塗抹染色による菌の確認も重要である。

経験が豊富な技師であれば本菌の特徴的な形状などをもとに炭疽菌であることを判別するのは容易であるが、実際に本菌を扱ったことがある技師はまれにしかいない。また感染初期や抗菌薬内服例などでは菌を分離できない場合も考えられるので、血清診断やPCRなど遺伝子増幅法による診断も試みる必要がある。

肺炭疽の早期診断は困難である。初期症状は発熱、呼吸困難、咳嗽、頭痛、嘔吐、悪寒、倦怠感、腹痛、胸痛などの非特異的症状が多い。臨床徴候や検査所見も非特異的である。

いったん生体内で炭疽菌が発育すると病気の進行は速やかで、菌が産生する毒素は出血、浮腫、および壊死を引き起こす。動物実験においてはいったん毒素の産生が一定の閾値を超えると、たとえ抗菌薬が投与されて血液培養が陰性になっても致死的な状態となることが明らかとなっている。そこで炭疽である可能性が考慮される場合は、早急に精査を進めていく必要がある。

炭疽菌以外の *Bacillus* 属の菌は病原性が低く、病院内を含め建物などの環境菌として存在する。さらにヒトの皮膚常在菌でもあるため、血液培養によって *Bacillus* 属の菌が培養されたとしても、炭疽菌以外の *Bacillus* が汚染して分離された可能性も高く、炭疽菌か否かの判定を慎重に行わなければならない。

なお、1) 急激に進行し高い致死率を伴うインフルエンザ様疾患が突然複数の症例で認められる、2) 胸部 X 線で縦隔の拡大所見認める、3) 末梢血塗抹標本でグラム陽性桿菌を認める、4) 血液培養にて大型のグラム陽性桿菌が分離され *Bacillus* 属と同定される、といった所見が認められた場合には、吸入に伴って発症した炭疽

菌感染を強く疑ってその後の検査を進めていく必要がある。

#### 【炭疽菌の細菌学的検査法】

##### a. 塗抹染色

炭疽菌は前述のようにグラム染色によってグラム陽性、竹の節に似た形状を示す大型の桿菌が連鎖を形成してみられることが多い。その形態学的特徴から、グラム染色のみでも熟練した技師であれば炭疽菌の推定が可能である。炭疽では菌血症時に多数の菌が血中に存在しやすい傾向にあることから、血液の直接塗抹標本をグラム染色で観察することも重要な示唆を与える。卵円型で偏在性を示す芽胞が芽胞染色またはグラム染色で観察できる。

莢膜の確認には墨汁染色を行う。莢膜は生体内で形成されやすいので、患者検体（血液、培養ビン増菌培地、髄液など）を用いるのがよい。培養菌を用い莢膜が不明な場合は、ウマ脱線維素血液 1~2ml 試験管に菌を接種して培養し、得られた菌で墨汁染色を行ってみる。グラム染色性、形状が炭疽菌に一致し、厚い明瞭な莢膜が認められれば炭疽菌の可能性は極めて強い。しかし、莢膜が認められないからといって炭疽菌の否定はできない。

表4. 検体別にみた炭疽培養のための使用培地

- |   |
|---|
| 1) 各種材料（病変部ぬぐい、呼吸器由来検体、生検組織など）<br>分離培養：血液寒天培地、マッコンキー寒天培地、BTB 乳糖加寒天培地<br>増菌培地：HK 半流動、チオグリコレート培地、GAM 半流動、など<br>選択培地：PLET 寒天培地 <sup>1)</sup> |
| 2) 血液・髄液<br>カルチャーボトルおよび常用培地 <sup>2)</sup>   |
| 3) 糞便<br>PEA 加血液寒天培地  |

<sup>1)</sup>PLET 培地：ハートインフュージョン寒天培地に酢酸タリウム、ポリミキシン B、リゾチームを添加した炭疽菌用の選択培地

<sup>2)</sup>炭疽菌による敗血症では血液中の菌数が多い場合があるため、ヒツジ血液寒天培地などの常用培地を用いた培養も併用した方がよい。

※常在菌の混入が多い検査材料には選択培地を使用。  
※増菌培地は血液培養ボトルを用いる。



## b. 培養・同定

通常、炭疽菌はヒツジ血液寒天培地などルーチンの細菌検査で用いられる培地にも良好に発育する（表4）。ただし菌数が少ない場合も想定して増菌培養も実施しておいた方が検出の感度が高まる。また常在菌が混入しやすい検体を用いる場合は、選択培地を併せて用いる必要がある。培養は通常、35～37℃、18時間程度、好気培養を行うが、より短時間でコロニーを形成する場合もある。炭疽菌をヒツジ血液寒天培地で35～37℃、15～24時間培養すると、径2～5mm、辺縁が不規則で光沢がないコロニーが観察される。コロニーの辺縁に Medusa head（縮毛状）と表現されるコンマ状の突起が観察され、白金耳でコロニーに触れると糸をひくように強い粘稠性を示す点は特徴的である。なお炭疽菌はβ溶血を示さないため、コロニーの周囲に明瞭なβ溶血が観察された場合は炭疽菌は否定的である。また炭疽菌は他の多くの *Bacillus* 属の菌と異なって鞭毛を欠くことから、SIM培地などで運動性ありと判定された場合には炭疽菌は否定的である（表5）。

γ-ファージは特異的に炭疽菌を溶菌するため、均一に炭疽菌を塗抹した培地上にファージ液をスポットすると、その部位のみに丸く抜けた溶菌が認められる（γ-ファージテスト）。炭疽菌はペニシリンに感受性のため、ベンジルペニシリンを0.05単位/mlおよび0.5単位/ml含有した寒天平板に炭疽菌を接種して2～4時間培養し、平板の一部をスライドグラスに取ってカバーグラスをかけて鏡検すると、プロトプラストとなって真珠状に見える菌体が観察される（パールテスト）。患者検体に生理食塩液を加えて乳鉢ですりつぶし、30分間沸騰水中で加熱し遠心後、上清をミリポアーフィルターで濾過する。この抗原と抗炭疽血清を毛細管の中で重層し数分以内に白濁沈降体が生ずれば陽性と判定できる（アスコリの熱沈降反応）。

上記の炭疽菌の細菌学的特徴については、テ

ロ以外で発生する炭疽の際の特徴を述べたものである。それゆえテロ用に人工的に加工されて一部異なる性状を示す炭疽菌が使用される可能性もあることから、検査の段階で安易に炭疽菌の可能性を否定することは、炭疽を見逃してしまう危険を伴う点にも留意すべきである。

## c. PCR

上記の炭疽菌の培養・同定法はそれぞれ有用な方法であるが、アスコリの熱沈降反応を除くとあまり迅速性はない。またアスコリの熱沈降反応を行うには、抗炭疽血清を入手しておく必要がある。そのため迅速性に優れたPCRは炭疽菌の検出に有用な検査と考えられている。炭疽菌検出のためのPCRのターゲットとしては毒素遺伝子または莢膜遺伝子が用いられており、毒素遺伝子（*pagA*, *lef*, および *cya*）は182-kbの病原性プラスミド（pX01）にコードされ、一方、莢膜遺伝子（*capB*, *capC*, および *capA*）は96-kbの病原性プラスミド（pX02）にコードされている。しかしながらこれらのプラスミドを欠失した炭疽菌の報告もあり、染色体上の *vrrA* あるいは Ba813 遺伝子をターゲットとしたPCRも検討されている。ただし *vrrA* あるいは Ba813 遺伝子は炭疽菌に特異的とは言えないことから疑陽性を起こす可能性も指摘されている。染色体上の *rpoB* 遺伝子はこれまでの報告によると非炭疽菌175株中1株のみしか陽性と判定されなかったことから、特異性の高いPCRのターゲットと考えられている。PCRは疑陽性を起こしやすいのでコンタミネーションを防ぐことが重要であり、陰性対照として蒸留水のみ、および *B. cereus* を用いる。また偽陰性の結果を予防するために陽性対照として既に同定済みの炭疽菌を用いる。最終的な結果の判定にはこれらの結果を総合して判断する必要がある。従来のPCRは遺伝子増幅産物の電気泳動による確認が必要とされたが、近年、電気泳動が不要で迅速性と優れたリアルタイム

表 5. *B. anthracis* および鑑別を要する菌種の性

性	菌種				
	<i>B. anthracis</i>	<i>B. cereus</i>	<i>B. mycoides</i>	<i>B. thuringiensis</i>	<i>B. subtilis</i>
菌の長さ (μm)	1.3	1.4	1.3	1.4	0.8
荚膜	+	-	-	-	-
連鎖	-	-	↓	↓	
運動性	-	+	-	+	+
芽胞形態	楕円形	楕円形 円筒状	楕円形	楕円形 円筒状	楕円形
芽胞の位置	偏在	中央, 偏在	偏在, 中央	偏在	中央, 偏在
芽胞部位菌体膨隆	なし	なし	なし	なし	なし
Parasporal crystal			-	+	-
假根状発育*	-	-	+	-	+
羊血液寒天培地 (β-溶血)*	-	+	-**	+	D
γ-ファージ感受性*	+	-	-	-	-
パールテスト*	+	-	?	?	?
嫌気条件での発育	+	+	+	+	-
卵黄反応	+	+	+	+	-
カゼイン分解	+	+	+	+	+
ゼンブロン分解	+	+	+	+	+
アルギニン分解	-	V(-)	V	+	-
インドール反応	-	-	-	-	-
ゼラチン液化	(+)	+	+	+	+
硝酸塩還元試験	+	(+)	(+)	+	+
炭水化物からの ガス産生	-	-	-	-	-
D-アラビノース	-	-	-	-	-
グリセロール	-	+, V	+	+	+
グリコーゲン	+	+, -	+	+	+
イヌリン	-	-	-	-	(+)
マンニット	-	-	-	-	+
サリシン	-	+, -	(+)	(+)	+
D-トレハロース	+	+	+	+	+

+ : >85%陽性, (+) : 75-84%陽性, V : 26-74%陽性, (-) : 16-25%陽性, - : 0-15%陽性

\*田村ら：炭疽菌の検査法に関する講習会資料 2 より。その他は Manual of Clinical Microbiology, ASM, 1999 より引用。表中の太字は特に重要な鑑別性状。\*\*Mannal of Clinical Microbiology(1995)では弱い溶血と記載。

文献 4 より引用

PCR がさまざまな場で利用されるようになってきた。この方法は定量性にも優れ、より高感度であるため、炭疽菌の検出に適していると考えられている。

【炭疽の治療】

特に肺炭疽では急激に病状が進展し重篤な状態に陥りやすいため、有効とされる抗菌薬を早期から大量に投与することが重要である。抗菌薬の選択および投与方法については、これまでに経験された症例に限られていることから、十分なデータは得られていない。しかし動物実験等の研究結果などをもとに CDC を始めとする機関で一定の指針が示されている（表6，7）。初期の治療にはシプロフロキサシンが推奨さ

れているが、他のフルオロキノロン系抗菌薬も有効と考えられている。炭疽菌には通常ペニシリンが有効とされているが、バイオテロ用にペニシリン等に対する耐性が付加された菌に対しては無効なため、薬剤感受性試験の結果に基づいて、分離された炭疽菌が感性を示すことが証明されればフルオロキノロンに代わる薬剤としてペニシリンやドキシサイクリンを使用することも可能である。たとえ有効とされる抗菌薬が選択された場合でも、病状の進行に伴って、脱水、呼吸不全、ショックなどに陥りやすいため、補液、酸素吸入、昇圧剤など全身管理を含めた治療も必要である。

表6. 臨床的に肺炭疽が確実な症例の治療

	初期治療 治療期間	感性菌と判明 してからの治療	
成人	シプロフロキサシン 400mg, 12 時間毎, 静注	ペニシリン G, 400 万単位, 4 時間毎, 静注 ドキシサイクリン, 100mg, 12 時間毎, 静注 <sup>1)</sup>	60 日
小児	シプロフロキサシン 20~30mg/kg/日, 2 回に分け静注  ただし 1g/日を超えないこと	12 歳以下: ペニシリン G, 5 万単位/kg, 6 時間毎, 静注  12 歳以上: ペニシリン G, 400 万単位, 4 時間毎, 静注	60 日
妊婦 免疫不全患者	非妊娠成人と同じ <sup>2)</sup> 免疫不全を有しない成人または小児例と同じ		

※これらの投与方法は動物実験あるいは試験管内の実験をもとにして作られたものである。

※シプロフロキサシン以外の他のフルオロキノロン系抗菌薬も有効と考えられるが、静注による投与が必要である。

※臨床症状の改善が認められれば抗菌薬の経口投与も早めに考慮されるべきである。

1) 米国ではドキシサイクリンの注射薬が用いられているが、国内では経口薬のみのため、参考データとして提示してある。試験管内の実験ではドキシサイクリンに代えてテトラサイクリンの使用も可能とされている。

2) 妊婦を対象とした抗菌薬の投与については、投与薬剤に応じた適応を遵守すべきである。

表7. 臨床的に炭疽（肺炭疽以外）が確実な症例の治療および炭疽菌曝露後の予防法

	初期治療	感性菌と判明してからの治療	治療期間
成人	シプロフロキサシン 400mg, 12 時間毎, 経口 ドキシサイクリン, 100mg, 12 時間毎, 経口 <sup>1), 2)</sup>	アモキシシリン, 500mg, 8 時間毎, 経口	60 日
小児	シプロフロキサシン 1 回 15mg/kg, 12 時間毎, 経口 ただし成人量を超えないこと	体重 20kg 以上: アモキシシリン, 20~30mg/kg/日, 2 回に分け経口 体重 20kg 未満: アモキシシリン, 40mg/kg/日, 3 回に分け 8 時間毎に経口	60 日
妊婦	シプロフロキサシン 400mg, 12 時間毎, 経口	アモキシシリン, 500mg, 8 時間毎, 経口	60 日
免疫不全患者	免疫不全を有しない成人または小児例と同じ		

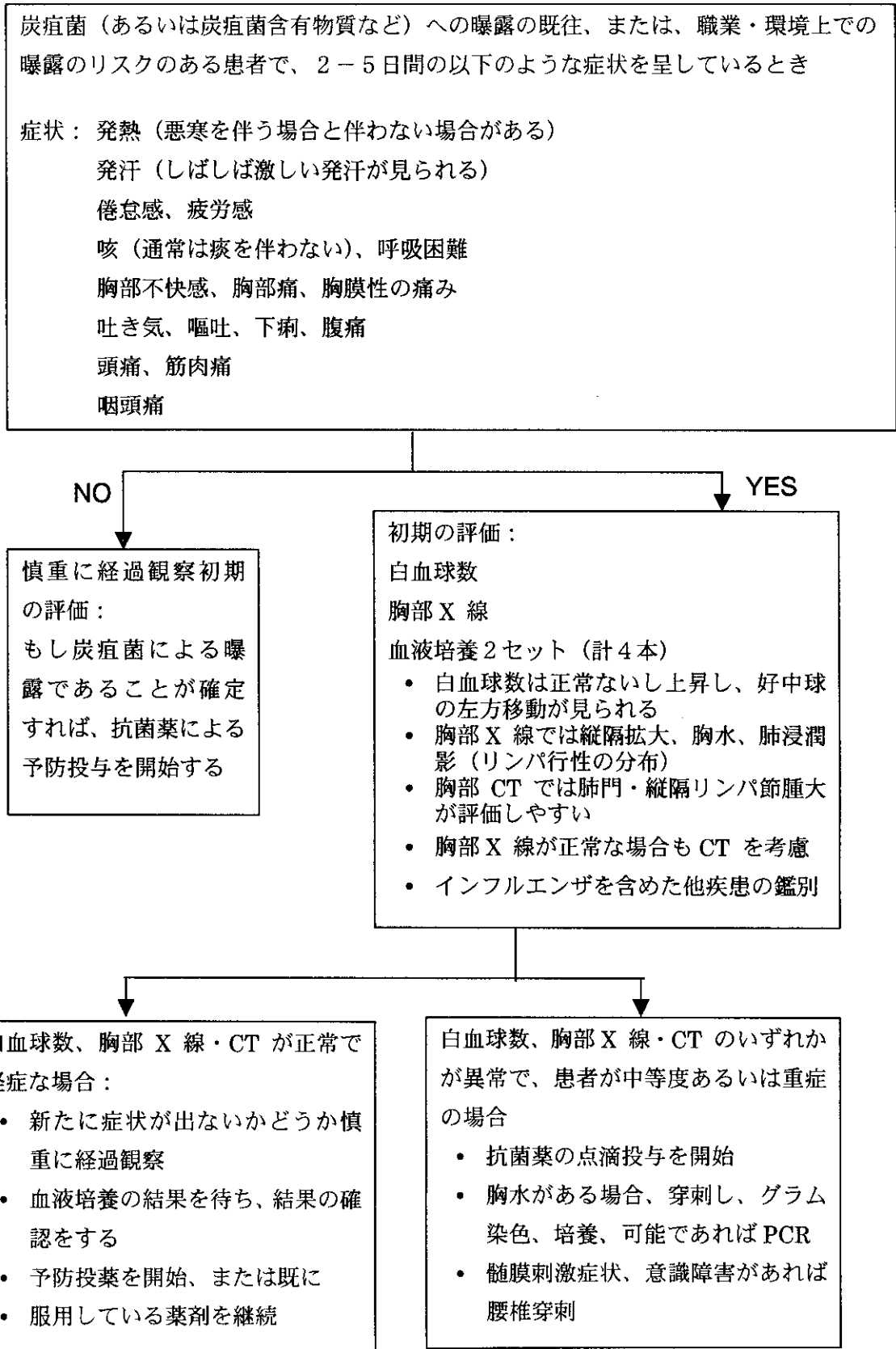
※これらの投与方法は動物実験あるいは試験管内の実験をもとにして作られたものである。

※シプロフロキサシン以外の経口フルオロキノロンも有効と考えられる。

- 1) ドキシサイクリンは体重が 45kg を超える小児に対しては成人と同じ投与方法が用いられるが, 45kg 以下の小児では 2.5mg/kg のドキシサイクリンを 12 時間毎に経口投与すべきである。
- 2) 試験管内の実験ではドキシサイクリンに代えてテトラサイクリン, 500mg, 6 時間毎, 経口の  
使用も可能である。

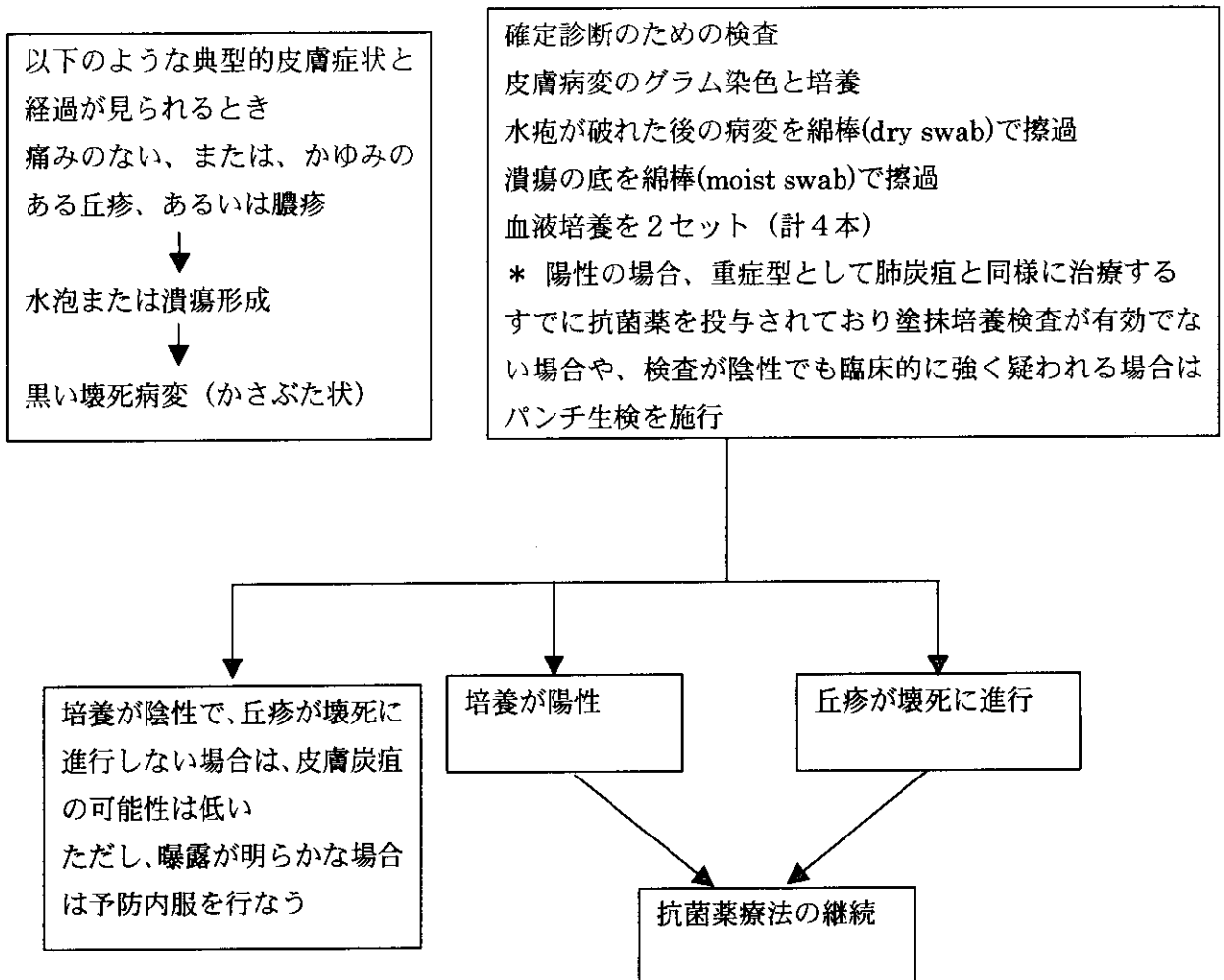
図1. 炭疽診断のためのフローチャート

1) 肺炭疽症疑いの患者の評価方法



(文献 15 より一部修正して引用)

2) 皮膚炭疽症疑いの患者の評価方法



(文献 15 より一部修正して引用)

#### 【炭疽患者の隔離や汚染器材等の管理】

空気感染によるヒト-ヒト感染は起こりにくいため陰圧環境などによる患者の個室管理は必ずしも必要としない。しかし皮膚炭疽では病巣への接触によってスタッフや他の患者へ感染する可能性がある。汚染した可能性がある器具などは、高圧蒸気滅菌用耐熱性袋に入れ、なるべく速やかにオートクレーブで滅菌する。

#### 【炭疽の感染症法における取り扱い】

炭疽は感染症法にて4類感染症に分類されており、診断から7日以内に最寄りの保健所に届出を行う義務がある。届出の基準を要約すると、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、菌の分離・同定等によって病原体診断がなされたもの、となる。

#### 【炭疽の予防】

従来、炭疽菌に対するワクチンはもっぱら動物用として使用されてきた。ただし米国や英国では死菌を用いた不活化ワクチンがあり、中国、ロシアで生ワクチンが使用されている。現在日本国内で人体用のワクチンは使用されていない。

#### 【炭疽の参考文献】

- 1) WHO : Guidelines for the surveillance and control of anthrax in humans and animals.
- 2) 日本臨床微生物学会, 日本臨床衛生検査技師会, 日本臨床検査医学会編: 炭疽菌検査マニュアル (Ver.1) 2001
- 3) 牧野壮一 日医雑誌 126: 1562-1564, 2001
- 4) Inglesby et al. Anthrax as a Biological Weapon, Medical and Public Health Management, JAMA, 281:1735-1745, 1999.
- 5) Theodore J. et al: Clinical and Epidemiologic Principles of Anthrax, Emerging Infectious Diseases, 5: 552-555, 1999.
- 6) Turnbull PCB, Logan NA. Bacillus and Recently Derived Genera. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenoer FC, Tenover RH, eds. Manual of Clinical Microbiology. 7th ed. Washington DC: American Society for Microbiology; 1999:357-369.
- 7) Sneath PHA: Endospore-forming gram-positive rods and cocci. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology (Vol. 2) Williams & Wilkins, Baltimore, 1986: 1104-1141
- 8) Meselson M, Guillemin J, Hugh-Jones M, et al. The Sverdlosk anthrax outbreak of 1979. Science 1994; 22:1202-1208.
- 9) Pile JC, Malone JD, Eitzen EM, Friedlander AM. Anthrax as potential biological warfare agent. Arch Intern Med. 1998; 158:429-434.
- 10) 長崎大学医学部附属病院生物・化学テロ対策医療チーム編: 炭疽患者(疑い患者含む)への対応について, 2001
- 11) Oggioni MR et al.: Protocol for Real-Time PCR Identification of Anthrax Spores from Nasal Swabs after Broth Enrichment, J Clin Microbiol, 40: 3956-3963, 2002
- 12) Franz DR, Jahrling PB, Friedlander A, et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. JAMA. 278:399-411.1997
- 13) CDC: Evaluation and Validation of a Real-Time Polymerase Chain Reaction Assay for Rapid Identification of *Bacillus anthracis*, Emerg Infect Dis J, 8:
- 14) Friedlander AM, et al. Post exposure prophylaxis against experimental inhalation anthrax. J Infect Dis 1993;167:1239-42.
- 15) CDC: Update: Investigation of Bioterrorism-Related Anthrax and Interim Guidelines for Clinical Evaluation of Persons with Possible Anthrax, 50: 941-947, 2001
- 16) CDC. Update: investigation of bioterrorism-related anthrax and interim guidelines for exposure management and antimicrobial therapy, October 2001. MMWR 2001;50:909

## 2. 野兎病 Tularemia

#### 【野兎病菌の特徴】

野兎病は野兎病菌 *Francisella tularensis* による感染症である。本菌はグラム陰性の多形性を示す桿菌で通性細胞寄生菌である。本菌は大きさ  $0.2\mu\text{m} \times 0.2-0.7\mu\text{m}$  と小形の桿菌であるため、球桿菌とも表現されている。グラム染色では染まりにくく、淡い菌体の染色像しか得られない。生化学的性状などの違いによって、以下の4種類の subspecies に分類されている(表1)。これらの亜種は毒力に強弱の差はある

もののいずれもヒトに対して病原性を示す。subsp. novicida 以外は通常の血清反応による区別はできない。

表 1. 野兎病菌の亜種 (subspecies)

1, subsp. tularensis

- ・以前の type A あるいは biovar nearctica.
- ・北アメリカにのみ分布
- ・強い毒力を有し野兎病の死亡例の多くはこの亜種の感染による。

2, subsp. holarctica

- ・以前の type B あるいは biovar palaeartica.
- ・北アメリカからユーラシアにわたる野兎病発生地域の広い範囲に分布
- ・毒力は弱く死亡例はまれ。

3, subsp. mediaasiatica

- ・中央アジアの一部地域に分布
- ・毒力は比較的弱い。

4, subsp. novicida

- ・北アメリカに分布
- ・毒力は弱い
- ・他の亜種と血清学的に容易に区別できる。
- ・独立種として扱われることもある。

【野兎病の疫学】

野兎病は北アメリカからヨーロッパにいたるほぼ北緯 30 度以北の北半球に広く分布している。日本における発生地は、東北地方全域と関東地方の一部が多発地で、東北と関東以外にも、北海道、静岡、新潟（佐渡を含む）、長野、愛知、京都および福岡からの発生が知られている。2001 年と 2002 年の日本国内における野兎病の発生報告はみられていない。

野兎病を保有している動物としては病名からもわかるようにウサギが主体である。その他にもビーバー、マウス、ラット、リスなどの他の動物へ感染を起こす可能性もあり、一部のマダニ、ハエ、カも菌を保有している。2002 年にはアメリカ合衆国のペット動物収容施設でプレーリードッグの野兎病大量感染死が発生

し、わが国にも感染したプレーリードッグが輸入された可能性が指摘された。

【野兎病の感染経路・様式】 (表 2)

野兎病の感染様式は、保菌動物から感染する場合は調理などその処理を行う際に臓器中の菌に触れて起こる。また保菌動物の調理に使用された器具を介して間接的に他の食材に感染する場合もある。まれに野兎病菌に感染したネコやイヌ、あるいはダニなどに咬まれることで感染する可能性がある。今までのところヒトからヒトへの感染例は報告されていない。

表 2. 野兎病の感染経路

1. 接触感染 (汚染動物由来で健常皮膚からも感染)
2. 節足動物媒介 (マダニ類, アブ類の刺咬など)
3. 水系 (汚染河川由来)
4. 呼吸器感染 (汚染塵埃の吸入)

【野兎病の臨床症状】

3 日間をピークとする 1 週間以内の期間を潜伏期として、悪寒、戦慄、頭痛、筋肉痛、関節痛などの非特異的な感冒様症状を主体として発症する。39~40℃の発熱に前後して病原菌の侵入部位に関連した局所のリンパ節腫脹が出現する。腫脹したリンパ節部位は自発痛や圧痛を伴う。病原体の侵入部位によって多彩な臨床像を呈し、以下のような複数の病型が知られている (表 3)。各病型の経過中、3 週目ころに一過性に蕁麻疹様、多形浸出性紅斑などの多彩な皮疹 (野兎病疹) が現れることがある。臨床検査所見としては、白血球増多、血沈亢進、CRP の上昇がみられ、一過性に GOT、GPT 値の上昇、尿蛋白陽性を示す。なお、バイオテロの場合、本菌が空気中に散布されると 3~5 日後に肺炎、胸膜炎、および肺門部リンパ節腫脹を伴う急性の熱性疾患の流行が認められると想定されている。



表3. 野兎病の病型

1. リンパ節型 わが国で最も多く見られる 四肢の感染に伴う腋窩のリンパ節腫脹が多い 菌侵入部位の潰瘍は認めない
2. 潰瘍リンパ節型 所属リンパ節の腫脹, 化膿, 潰瘍に加え, 菌侵入部位の壊死や潰瘍を認める
3. 眼リンパ節型 激しい結膜炎症状(流涙, 眼瞼浮腫)を訴える 耳前部や頸部のリンパ節腫脹を伴う
4. 鼻リンパ節型 鼻粘膜のジフテリア様の痂皮形成 顎下, 頸部リンパ節のリンパ節腫脹を伴う
5. 扁桃リンパ節型 膿苔, 膿疱を伴った扁桃腫脹 顎下, 頸部リンパ節の腫脹を伴う
6. 肺炎型 日本では現在まで報告はない 胸痛を伴う肺炎症状を認める
7. チフス型 発熱, 意識障害, 髄膜刺激症状 リンパ節腫脹は認めない

【野兎病の診断】

鑑別すべき類似疾患としては結核, ネコ引っかき病, ベスト, プルセラ症, ツツガムシ病などがある。野兎病菌と同属の *Francisella philomiragia* による疾患にも注意を要する。

a. 培養・同定

野兎病の確定診断は病原菌の検出によってなされる。分離は通常, 腫脹リンパ節の穿刺吸引検体を野兎病菌用の培地に直接接種する。野兎病の呼吸器感染においては, 咽頭洗浄液, 喀痰, あるいは胃液を培養することで菌が分離される場合がある。しかし血液を検体として用いても分離される頻度はまれであると考えられている。野兎病菌は臨床検査に通常用いられる培地にはほとんど増殖しないため, 市販のユーゴン(Bugon)寒天培地に8%に全血(ヒトまたは

各種動物で可)を添加したユーゴン血液寒天培地を用いる。培養は37℃で行う。本菌の発育は遅く, コロニーの存在を確認できるまでに早くとも24~48時間を要し, 理想的な条件下で培養が行われてもコロニーの直径が3~5mmに達するのに培養開始後約4日間を必要とすることから, 少なくとも10日間は培地を捨てることなく培養を継続する必要があると考えられている。

発病初期であれば抗血清を用いた組織片スタンプの蛍光抗体染色や病理切片の免疫染色によって組織内の菌体を証明できる。その他の培養・同定法としてマウスへの接種を行う方法がある。これはリンパ節など組織をホモジネートしマウス腹腔内に接種して, その後, 心臓, 肝, 脾を培地に接種し培養を行うものである。

なおリンパ節病変の穿刺生検は, 菌血症を誘発し敗血症の原因となることがあるため, 穿刺生検直後から抗菌薬の投与を予め行っておく。

b. 血清診断

野兎病のホルマリン死菌を抗原とした菌凝集反応では, 第2病週後半頃から特異的抗体上昇が認められ, 4~6週日にピークの値となり, その後も長期間抗体価は維持されると言われている。急性期と回復期の各血清について検査を行い, 回復期が急性期に比べて4倍以上の凝集価の上昇が認められれば有意と判定するが, 単一血清の場合には40倍以上が目安となる(一部の文献では160倍以上を基準としている)。野兎病菌とプルセラ菌は菌凝集反応において交差血清反応が認められるので, 疑わしい場合にはプルセラ菌凝集反応あるいは吸収試験の併用が望ましい。なおこの検査は抗体価の上昇に時間を要することから迅速性に欠け, バイオテロを想定した場合の検査としてはその有用性は低いと受けとめられている。

【野兎病患者の隔離や汚染器材等の管理】

野兎病は通常, ヒトからヒトへの感染はみられ

ないが、保菌動物や病死動物からの感染、あるいは実験室内感染の危険性があり、野兎病が疑われる患者検体の取り扱いについては十分な注意が必要である。野兎病菌は感染力が強いことから、野兎病が疑われる検査材料はバイオセーフティ・レベル2の取り扱いが望ましく、また野兎病菌の培養にはレベル3が要求される。しかし、ヒトからヒトへの感染はないので患者の隔離は必ずしも必要ではない。

汚染材料は焼却あるいはオートクレーブ滅菌する。器具類はオートクレーブか煮沸消毒し、オートクレーブが困難な器材や院内の環境などは0.5%次亜塩素酸ナトリウムを用いたり、70%アルコールの噴霧で消毒を行う。

#### 【野兎病の治療】

北アメリカに分布する強毒性の野兎病菌亜種に感染すると、肺炎を伴う全身感染に進展することがあり、適切な抗菌薬治療を受けないと致命率は5%程度とされている。野兎病菌はβ-ラクタム系抗菌薬には耐性を示すが、アミノグリコシド、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、マクロライドに感受性を示す。

通常の野兎病の治療にはストレプトマイシンあるいはゲンタマイシンが第1選択薬とされ、時に他の抗菌薬が選択される。テトラサイクリン系とクロラムフェニコールは静菌的に作用し、再発を起こし易いため、14日間を超えるの投与は勧められない。

表4. 野兎病の抗菌薬療法

#### 1. 第一選択

- ・硫酸ストレプトマイシン、1~2g/日、分1~分2、筋注<sup>1)</sup>
- ・ゲンタマイシン、成人：80~120 mg/日、分2~分3、筋注又は点滴静注、(小児：1回0.4~0.8 mg/kg、1日2~3回、筋注)

#### 2. 第二選択

- ・ドキシサイクリン（ビプラマイシン）初日200 mg、静注、分1~分2、2日目以降100 mg分1<sup>2)</sup>
- ・クロロマイセチン、成人：1回0.5~1g、1日1~2回静注、(小児：15~25 mg/kgを1日2回静注)<sup>3)</sup>
- ・シプロフロキサシン（シプロキサ）1回300mg、1日2回点滴静注

<sup>1)</sup> 60歳以上の症例では1回0.5~0.75g

<sup>2)</sup> ドキシサイクリンは国内では内服薬しか発売されていない。

<sup>3)</sup> 10%溶液で1分間以上かける

#### 【野兎病の予防】

旧ソ連では1930年代から野兎病の流行地域において弱毒生ワクチンの接種を施行してきた経歴がある。野兎病菌の検査や研究に従事する技師や研究者についてはワクチンの接種が考慮されるべきである。バイオテロによって野兎病菌に曝露された可能性がある場合には、抗菌薬の予防内服が必要である（表4）。

#### 【野兎病の参考文献】

- 1) 感染症学、基礎と臨床：野兎病、上野龍夫 927-929、メジカルビュー社 1982年
- 2) 吉川泰弘、本間守男、藤田博己、野兎病、日医雑誌、127:1375-1377、2002
- 3) 藤田博己、野兎病 Tularemia Yato-byo、細菌学会HP (<http://www.soc.nii.ac.jp/jsb/tularensis/index.htm>)
- 4) 藤田博己、野兎病菌、細菌学（竹田美文、林英生編）朝倉書店

- 5) Dennis DT, Tularemia as a Biological Weapon - Medical and Public Health Management. JAMA, 2001
- 6) Russell P, Eley SM, Fulop MJ, Bell DL, Titball RW. The efficacy of ciprofloxacin and doxycycline against tularemia. J Antimicrob Chemother. 41:461-465, 1998
- 7) Bevanger L, Macland JA, Naess AI. Agglutinins and antibodies to *Francisella tularensis* outer membrane antigens in the early diagnosis of disease during an outbreak of tularemia. J Clin Microbiol. 26:433-437, 1988

### 3. 鼻疽 Glanders

#### 【鼻疽菌の特徴】

鼻疽は鼻疽菌 (*Burkholderia mallei*) が感染することによって起こる人獣共通感染症である。本菌はグラム陰性の好気性桿菌で、鞭毛をもたず運動性はない。本菌の発育は緩徐で、41℃では発育するが、25℃以下では発育しづらい。本菌はおもに馬やロバに感染するが、ときにヒトにも感染する。本菌を雄モルモットの腹腔内に接種すると、2～5日で辜丸が発赤腫大し、やがて膿瘍化し、自潰する。この反応はストラウス反応と呼ばれ、鼻疽菌の分離や同定に用いられる。

#### 【鼻疽の疫学】

第1次世界大戦の頃、米国や欧州において本疾患は猛威をふるっており、20万頭以上のウマが感染していたとの報告がある。しかしその後、鼻疽の大規模な流行は認められず、東欧やアジア、アフリカ、中東、南アメリカに感染例が認められるとの報告があるが、その実態は明らかではない。鼻疽は現在の日本では見られない疾患となっている。なお鼻疽菌を生物兵器として用いる研究が米国や旧ソ連で行われていた経歴があり、バイオテロにも使用可能な病原体として位置づけられている。

#### 【鼻疽の感染経路・様式】

通常は鼻疽菌に感染した動物の体液（鼻汁など）、気道分泌物、排泄物を介してヒトに感染

する。本菌は基本的に感染動物によって維持され、環境の土や水中からヒトに感染を起こす可能性は低いと考えられている。鼻疽菌は室温の水の中で1ヶ月生存可能である。皮膚の傷ついた部位に菌が付着すると局所感染を起こし、経気道的に菌が入ると肺炎を発症する。

#### 【鼻疽の臨床症状】

本疾患は致死的な感染から数年に渡る潜伏感染まで幅広い感染を引き起こす。鼻疽の急性感染例では1～14日間の潜伏期を経て発症する。典型例における局所症状は創部感染と潰瘍、膿瘍を伴うリンパ節炎、鼻粘膜などの潰瘍、多関節炎、肺炎、肺膿瘍および結節性膿瘍などである。壊死性の皮膚の発疹が全身感染の際に認められると言われている。

バイオテロとして鼻疽菌が噴霧された場合、2週間以内の潜伏期を経て発病する可能性がある。肺型の場合、急激な肺炎症状を訴える症例が同時期に多発する可能性があり、敗血症型の感染を起こすと、高熱、悪寒、ショックなどの重篤な症状を伴う例が同時期に集中して認められる。

#### 【鼻疽の診断】

鼻疽に特有な臨床症状はないため、確定診断には菌の分離・同定が重要である。検体は血液、創部ぬぐい、膿分泌物、および喀痰などを用い菌の分離・同定を行うか、特異抗体を用いた検出を試みる。本菌を扱うためにはレベル3の環境が必要とされているため、鼻疽が疑われる場合は予め検査部に鼻疽の可能性を連絡しておくことが必要である。古典的な本菌の同定法として、モルモットの腹腔内に本菌を接種して精巣炎になるかどうかをみる Straus 反応や、点眼してアレルギー反応が出るかどうかをみる マレイン反応がある。

鼻疽の血清学的診断法として CF、血球凝集反応、ELISA および菌の凝集試験を用いた血清抗体価の測定が可能となっているが、類鼻疽菌との交叉反応の可能性が指摘されており診断

的有用性については、疑問が投げかけられている。鼻疽菌抽出物を用いた皮内反応も試みられているが、信頼度は低いと考えられている。

【鼻疽患者の隔離や汚染器材等の管理】

文献的にはヒトからヒトへの直接の感染は起こりにくいという記述もあるが、実際に起こった例もあるため患者の隔離についても考慮する。さらに、皮膚に病巣がある場合は分泌物中の菌に触れて他者に伝播する可能性もあり、咳

痰や分泌物が付着したものは、オートクレーブにて処理をする。本菌に汚染されたものの表面の消毒に 0.5~1%の次亜塩素酸ナトリウム、70% エタノール、グルタルアルデヒドなどが用いられる。熱に対しては、鼻疽菌は 55℃、10 分間の加熱で死滅する。なお病原体を含む検体や菌の取り扱い、実験室内で感染した例もあるので注意が必要である。

表 1. 鼻疽菌の薬剤感受性比較

抗 菌 薬	Range	MIC 50	MIC 90 (µg/ml)
アンピシリン	1->64	>64	>64
ピペラシリン	4-16	8	16
アモキシシリン	1-8	4	8
ノクラブラン酸			
セフロキシム	8->64	>64	>64
セフトジジム	2-16	4	8
イミペネム	0.125-0.25	0.25	0.25
クロラムフェニコール	1->64	64	>64
ドキシサイクリン	0.125-4	0.5	2
オフロキサシン	0.5-8	2	8
シプロフロキサシン	0.25-8	1	8
ゲンタマイシン	0.063-0.5	0.25	0.5
アジスロマイシン	0.25-16	1	4
リファンピシン	1-16	8	16
スルファメトキサゾール	1->64	64	>64
トリメトプリム	0.125-64	8	32

文献 2 より改変して引用

表 2. 鼻疽に対する抗菌薬投与例

成人	
ゲンタマイシン	1日 80~120mg, 分 2~3, 筋注または点滴静注 <sup>1)</sup> .
ST 合剤 <sup>2)</sup>	1日 4錠 分 2, 経口
小児	
ゲンタマイシン	小児 1回 0.4~0.8mg/kg, 1日 2~3回, 筋注.
ST 合剤 <sup>3)</sup>	トリメトプリム 6 mg/kg/日 +スルファメトキサゾール 30mg/kg/日

1) 点滴静注は 30分~2時間かけて注入

2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しない(催奇形作用あり)

3) 低出生体重児、新生児には投与しない(高ビリルビン血症)