

#### 【鼻疽の治療】

鼻疽は治療が遅れると致命的な状態になる場合があり、早期の抗菌薬投与が必要である。ただし鼻疽は患者の数が少なく、抗菌薬の有効性に対する評価は定まっていない。薬剤感受性の結果をもとに鼻疽菌に対してはアミノグリコシド、テトラサイクリン、ST 合剤が有効であり、初期のβ-ラクタムは無効である。微量液体希釈法を用いた鼻疽菌のMIC測定の結果、セフトラジウム、イミペネム、シプロフロキサシン、およびゲンタマイシンが良好な効果を示し、中でもゲンタマイシンのMIC90は0.5μg/mlと最も有効であったと報告されている（表1）。重症例においてはアミノグリコシドとST合剤の併用が推奨されている（表2）。中等症例ではST合剤あるいはテトラサイクリンを用いる。治療の期間は3週間を目安として、臨床経過をもとにさらに期間を延長する。

#### 【鼻疽の予防】

鼻疽のヒト用ワクチンは開発されていない。鼻疽菌に曝露を受けた可能性がある場合、ST合剤あるいは有効と考えられる抗菌薬の予防的内服が適応となる。

#### 【感染症法における鼻疽の取り扱い】

鼻疽は感染症法において対象疾患に定められていない。

#### 【鼻疽の参考文献】

- 1) Deitchman S, Sokas R. Glanders in a military research microbiologist. N Engl J Med. 345:1644.2001
- 2) Kenny DJ, Russell P, Rogers D, Eley SM, Titball RW. In vitro susceptibilities of *Burkholderia mallei* in comparison to those of other pathogenic *Burkholderia* spp. Antimicrob Agents Chemother. 43:2773-2775.1999

### 4. 類鼻疽 Melioidosis

#### 【類鼻疽菌の特徴】

類鼻疽は類鼻疽菌 (*Burkholderia pseudomallei*)によって起こる人獣共通感染症

である。本菌はWhitmore菌とも呼ばれ、好気性菌のグラム陰性桿菌で、鞭毛を有し運動性を示す。土壌や池の水など環境中から類鼻疽菌が分離されることがあり、実際に土や水の中で数年間生存可能と言われている。

#### 【類鼻疽の疫学】

本菌の地理的分布は限局的で、ミャンマー、マレーシア、タイ、ベトナムなどの東南アジアおよびオーストラリア北部に存在している。本疾患の発症時期のピークは湿度が高い期間、特に雨の多い時期にみられる。類鼻疽は本来、げっ歯類、ヒツジ、ヤギ、ウマ、ブタ、ウシなどのいろいろな動物にみられ、流行地域の農民も感染する率が高い。日本における類鼻疽患者の発生は海外において感染した例がほとんどである。海外のさまざまな国において類鼻疽菌を生物兵器として使用する研究が行われ、最近ではバイオテロとの関連において本菌も注目を集めている。

#### 【類鼻疽の感染経路・様式】

流行地の土や水の中に存在していた本菌が付着すると、擦過傷など皮膚の傷口を通して侵入すると言われている。ただしまれではあるが、菌を含んだ飛沫を吸い込んで呼吸器系の感染を起こす場合がある。バイオテロを想定すると菌の噴霧による呼吸器感染が主体となると考えられる。

#### 【類鼻疽の臨床症状】

類鼻疽では諸臓器に小膿瘍を形成し、多様な症状を示す。局所病変としては感染局所に結節、リンパ管炎、リンパ節炎を起こす。急性期の呼吸器感染を起こすと気管支炎、肺炎を発症する。慢性期の病変は皮膚、膿、肺、心筋、肝、脾、前立腺、骨、関節、リンパ節、目などさまざまな部位に膿瘍が認められる。なおヒトの類鼻疽では無症候の状態できに数年間もの間、慢性の感染を引き起こすことがある。慢性感染においては数年間経過した後で再発する例があり、免疫能の低下が発症の誘因になると考えられ

ている。感染防御能が低下しているような症例が本菌に感染すると重篤な経過を取ることが多い。無症候感染例の存在も指摘されており、調査では、健康人の6～8%が抗体陽性と言われている。類鼻疽はさらにその病態の違いから以下の4つの病型(菌血症型、肺型、局所型、および不顕性型)に分類される(表1)。

表1. 類鼻疽の各病型

- 
1. 菌血症型または急性敗血症型
    - ・経過: 急激に全身感染状態となる
    - ・主な症状: 発熱, 悪寒, ショック
    - ・予後: 不良(致死率は高い)
  2. 肺型
    - ・経過: 急激な発症
    - ・主な症状: 発熱, 咳嗽, 喀痰, 血痰
    - ・予後: 適切な治療を受ければ良好
  3. 局所型
    - ・経過: 緩徐
    - ・主な症状: 局所の腫脹, その他
    - ・予後: 適切な治療を受ければ良好
  4. 不顕性型
    - ・血清学的診断によって判定
    - ・浸淫地域では1～3%程度に陽性
- 

#### a. 菌血症型または急性敗血症型

5～10日間の潜伏期の後、急性の全身感染を引き起こす。いったん発症すると、発熱、悪寒とともにショック状態に陥りやすい。局所所見を認めることは少ないが、時に胸痛、皮膚膿瘍、リンパ節腫脹、などの所見を呈する。腹部超音波検査やCTでは、深部膿瘍を認める。本病型の予後は悪く、致死率は高い。たとえ抗菌薬の投与を受けた場合でも病状の改善を認めない症例も多いと言われている。

#### b. 肺型

類鼻疽の中ではこの病型が占める割合が高い。数週間の潜伏期の後、発熱、咳嗽、喀痰、血痰、

などの症状が出現する。胸部X線にて空洞を伴う陰影が認められることが多い。

適切な治療を行えば予後は常に良好である。

#### c. 局所型

類鼻疽は皮膚やリンパ節をはじめさまざまな臓器に膿瘍を形成する。この膿瘍は経過が緩徐であり、結核性の膿瘍などとの鑑別が困難な場合が多く、切除後に初めて診断がなされる場合もある。

#### d. 不顕性型

本疾患のタイ、ベトナム、マレーシアの浸淫地域における疫学的調査では、対象住民の1～3% (一部には6～8%) が抗体陽性であったと報告されている。

#### 【類鼻疽の診断】

菌血症型では他の菌血症、マラリア、ペストと鑑別が必要である。肺型では、空洞性変化をきたすことから、黄色ブドウ球菌、結核、および真菌などによる肺膿瘍との鑑別が重要である。

確定診断は培養による菌の分離・同定によって行われる。検体としては血液、喀痰および膿分泌物(穿刺検体、その他)などを用いる。鼻疽菌は血液寒天培地、マッコンキー寒天培地など通常の臨床検査に用いられる培地上に良好な菌の発育を認める。しかしSS寒天培地上では発育しない。一晚培養すると直径1～2mm程度のコロニーを認める。コロニーの形態は多形性を示す。血液培養はより感度を高めるために頻回に行う必要がある。喀痰や膿は通常の培養以外に、塗抹標本を用いた直接免疫蛍光法による菌の検出も行われる。

同定上の問題点としてLoweらの報告がある。彼らはAPI 20NEおよび20EとVitek 1およびVitek 2の同定システムを用いて、103株の類鼻疽菌をどの程度正確に同定できるか検討を行った結果、Vitek 2を除く3つのシステムはいずれも98～99%と高い精度を示したのに対し、Vitek 2は19%とかなり同定の精度が劣っていたと報告している。これによりうまく菌が

分離できた場合、Vitek 2 ではなく API 等を用いた同定が推奨される。

血清学的診断も可能であり、間接血球凝集反応あるいは ELISA による抗体価の測定が行われる。間接血球凝集反応では 40 倍以上の抗体価が陽性の基準とされている。

#### 【類鼻疽患者の隔離や汚染器材等の管理】

ヒトからヒトへの感染はかなりまれであるとされているが、隔離も可能であれば考慮する。本菌は多くの消毒薬に対して感受性を示す。消毒には 1%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を用い、滅菌可能なものはオートクレーブを行う。

#### 【類鼻疽の治療】

重症例では、クロラムフェニコール、ST 合剤、ドキシサイクリンの多剤併用療法を行う。基本的に治療期間は 1 ヶ月以内とされるが、しばしばより長期間の治療が必要となる。20 週間程度の上記の併用を継続すると再発が 10%以下に抑えられるという報告もある。分離菌の薬剤感受性をもとに有効であることが確認できれば、第 3 世代セフェムの投与も可能であり、特にセフトジジムは一部に耐性菌の存在も指摘されているが、その抗菌活性は高いと考えられている。なおシンガポールの臨床検体から検出された類鼻疽菌は全株がセフトジジム、セフォペラゾン、セファゾリン、アモキシシリン/クラバン酸、アンピシリン/スルバクタム、ドキシサイクリンに感性であったとの報告がある。Chaowagul らは類鼻疽患者の維持療法としてフルオロキノロン経口薬の有効性を検討し、シプロフロキサシンまたはオフロキサシンが投与された 57 名の類鼻疽患者の中で 43 名 (75%) が有効、13 名 (25%) が無効と判定され、無効例の内訳として 5 名は症状の改善を認めず、8 名に再発を認めたと報告されている。この評価からフルオロキノロン経口薬も選択肢の 1 つにはなるが第一選択にはなりにくいと思われる。

#### 【類鼻疽の予防】

類鼻疽の家畜用ワクチンは開発されているが、ヒトへの使用は認められていない。類鼻疽菌に曝露を受けた可能性がある場合は有効と考えられる抗菌薬の予防的内服が適応となる。

#### 【感染症法における類鼻疽への対応】

感染症法では類鼻疽は届け出を必要とする感染症の対象となっていない。

#### 【類鼻疽の参考文献】

- 1) Lowe P, Engler C, Norton R. Comparison of Automated and Nonautomated Systems for Identification of *Burkholderia pseudomallei*. J Clin Microbiol. 40:4625-4627. 2002
- 2) Everett, E. D., and R. A. Nelson. Pulmonary melioidosis: observations in thirty-nine cases. Am. Rev. Respir. Dis. 112:331-340, 1975
- 3) Chaowagul, W., Y. Suputtamongkul, M. D. Smith, and N. J. White. Oral quinolones for maintenance treatment of melioidosis. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 91:599-601, 1997
- 4) Lew AE, Desmarchelier PM, Detection of *Pseudomonas pseudomallei* by PCR and hybridization, J Clin Microbiol, 32: 1326-32. 1994
- 5) Naigowit P, Kurata T, et al. Application of indirect immunofluorescence microscopy to colony identification of *Pseudomonas pseudomallei*, Asian Pac J Allergy Immunol, 11: 149-54. 1993
- 6) Smith MD, Wuthiekanun V, et al. Latex agglutination test for identification of *Pseudomonas pseudomallei*, J Clin Pathol, 46: 374-5. 1993
- 7) Rajchanuvong A, Chaowagul W, et al. A prospective comparison of co-amoxiclav and the combination of chloramphenicol, doxycycline, and co-trimoxazole for the oral maintenance treatment of melioidosis, Trans R Soc Trop Med Hyg, 89: 546-9. 1995
- 8) Kenny DJ, Russell P, Rogers D, Eley SM, Titball RW. In vitro susceptibilities of *Burkholderia mallei* in comparison to those of other pathogenic *Burkholderia* spp. Antimicrob Agents Chemother. 43:2773-2775. 1999

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

文献8より改変して引用

表3. 類鼻疽の抗菌薬投与例

重症例 (下記3薬剤を併用)

クロラムフェニコール 1回1g, 1日1~2回, 筋注

(小児: 30~50 mg/kg, 1日1~2回, 筋注)

ST合剤 1日8錠、分4、経口

ドキシサイクリン 100mg, 12時間毎, 経口

軽症例

ST合剤 1日8錠、分4、経口<sup>1)</sup>

セフトジジム 1回1g, 1日2回, 点滴静注

シプロフロキサシン 1回100~200mg、

1日2~3回、経口

<sup>1)</sup> 最低30日間継続

## C. 真菌疾患 (河野)

### 1. *Coccidioides immitis* 真菌症

*Coccidioides immitis* (以下、*C. immitis*) は、真菌の中では唯一、米国保健省のバイオハザード分類でレベル 3 に属する土壌生息菌で、2 つの形態をとる二形性真菌である。本菌は、土壌中や寒天培地上では、Mycelial (Saprobic) growth と呼ばれる菌糸形をとり、生体組織内では、Spherule (Parasitic) growth と呼ばれる球状形として存在する。ヒトへのおもな感染門戸は、菌糸状態にあるときに、その分節分生子が強風や土木工事にともない、空中に舞い上がり肺に吸入し感染する。疫学的に、本菌の生息地域は米国南西部諸州、メキシコ北部、中米 (グアテマラ、ホンジュラス、ニカラグア)、南米 (アルゼンチン、パラグアイ、ベネズエラ、コロンビア) などに限られているので、患者発生も同地域に局限する風土病として認識されていた。特に、米国カリフォルニア州の San Joaquin Valley に患者数が多かったため、Valley Fever (溪谷熱) とも呼ばれていた。しかし、近年、各種交通機関の発達による流行地域へのヒトの流入による人口増加、流出による流行地域の拡大や、医療技術の進化に伴う免疫不全状態患者の増加に伴い感染者数は増加傾向にあり、米国中西部諸州の統計では、年間数十万単位の人が感染していると考えられている。本邦においては、約 30 例ほどの症例が報告されているが、ほとんど全ての症例で流行地域への渡航歴が確認された (感染症発生動向調査週報 宮路誠 2000、[http://idsc.nih.go.jp/kansen/k00-g45/k00\\_51.html](http://idsc.nih.go.jp/kansen/k00-g45/k00_51.html))。本菌による感染症のほとんどは self-limited な経過をとるものの、稀に、肺から血液またはリンパ系を介して全身的に散布され致命的な深在性真菌症を呈することもあり、その病原性はペスト菌に相当するとわれる。細胞性免疫の低下した compromised host

のみならず、健常人においても原発性に感染しうる。また、少数の胞子の吸入や、短時間の暴露においても感染する可能性もあり、実験室感染の可能性も高い。

本菌の病原性の高さから、1996 年の米国のアンチテロリズムに関する関連法案のなかの CDC の勧告 (<http://www.cdc.gov/od/ohs/lrsat/42cfr72.htm>) において、本菌は真菌のなかで、唯一、取扱い上、届け出が必要な生物と規定されており、生物兵器として使用されぬよう厳密に管理されている<sup>1)</sup>。また、本邦においても、平成 11 年に施行された「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」で 4 類感染症全数把握疾患に指定されている。

#### 【*Coccidioides immitis* 真菌症の典型的な臨床像】

本菌による感染症は多彩な病態をとりうるが、おもに、原発性肺コクシジオイデス症、残留性肺コクシジオイデス症、播種性コクシジオイデス症の 3 型に分類される。

原発性肺コクシジオイデス症の約 60% は不顕性感染である<sup>2)</sup>。それ以外の大多数の感染例は感冒様症状を呈し、無治療で self-limited な経過をとるものの、異常所見が 6 週間以上続くような持続性を呈するものや、急激にびまん性肺炎に進行し予後不良となるものもある。胸部レントゲンは、半数以上の症例で airspace consolidation などの異常所見を認める。典型的な初期症状とその発現頻度は、咳そう (73%)、胸痛 (44%)、息切れ (32%)、発熱 (76%)、倦怠感 (39%) である<sup>3)</sup>。その他、体重減少、頭痛、結節性紅斑、遊走性関節痛などがあり、とくに発熱、結節性紅斑、関節痛の 3 徴候は、desert rheumatism (砂漠リウマチ) とも呼ばれる。

症状の認められた原発性肺コクシジオイデス症の約 4% は、残留性肺コクシジオイデス症を続発する。本症は胸部レントゲン上、肺尖部

などにおいて薄い壁を伴う空洞や結節影を呈する。そのほとんどは無症状であるが、胸痛、咳、血痰を呈する例や気胸を発症する症例もある。

全感染症例の約 0.5%において、本菌が初発感染巣の肺から全身に血行性に播種する播種性コクシジオイデス症を呈し、約半数は死の転帰をとる。HIV 感染症患者、移植患者などの細胞性免疫の低下した免疫不全患者や妊婦に多く見られ<sup>4</sup>、アフリカ人、フィリピン人などの有色人種に多い<sup>5</sup>のも特徴である。血行性感染のため全身に播種しうるが、特に皮膚病変、骨、関節病変は多く見られる。髄膜炎はもっとも重症で、予後不良である<sup>6</sup>。

#### 【*Coccidioides immitis* 真菌症の診断】

本菌による流行地域は限定されているため、該当地域における診断はさほど困難ではない。ただし、ごく少数の芽胞の吸入で発症しうる点、短期間の暴露でも発症しうる点を考慮すると、該当地域への渡航歴（通過しただけでも）は問診時に不可欠である。診断方法は、臨床材料における本菌の分離同定、血清、髄液、あるいは体液中の特異 IgG、IgM 抗体の証明、本菌抗原に対する遅延型皮膚反応を利用したスキントテストからなる。

本菌の分離同定は、通常使用されている真菌および細菌用培地で可能であるが、実験室感染の可能性があるため、乗せガラス培養法は施行してはならない。菌種同定には、*C. immitis* 特異抗原の検出、あるいは、*C. immitis* に特異的なリボゾーマル RNA の検出が必要となる<sup>7</sup>。

抗体価の測定は、有用で簡便な診断法であるが、偽陰性を示すこともあるので、注意が必要で、複数回の検査を行うことにより感受性を向上させることが可能となる。

遅延型過敏反応を利用したスキントテストは特異度が高いが、既感染でも陽性になるので、アクティブな感染にたいしてその有用性は低

い。疫学調査などスクリーニング検査に適切な診断法である。上記以外にも、PCR などを用いた分子生物学的手法も、現在、開発中である。

#### 【*Coccidioides immitis* 真菌症の治療】

病型により治療法は異なるが、危険因子がなく、また、肺外病変の合併がない軽症例においては抗真菌剤の適応はない<sup>8</sup>。免疫不全状態にある患者は、たとえ肺外病変が明らかでなくても、抗真菌剤を投与すべきである。さらに、原発性肺コクシジオイデス症の重症化所見として、10%以上の体重減少、3週間以上つづく夜間の発熱、片肺の半分以上に浸潤性所見を認める場合、抗体価で6倍以上の上昇をみる時、2ヶ月以上の症状の遷延可がある場合などの所見がある場合は抗真菌剤による治療を行う。治療は、ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾールなどのアゾール系抗真菌剤を3ヶ月から6ヶ月にわたり投与する。ただし、肺病変の重症所見である両側性びまん性肺炎においては、アムホテリシン B による初期治療を行う必要があるが、再燃の可能性が高いためそれに続く経口抗真菌剤の投与が不可欠である。

残留性肺コクシジオイデス症では、そのほとんどが無症状であるので、治療の必要はないと考えられている。しかし、胸痛や、血痰が出現した場合は、アゾール系抗真菌剤の投与を行うが、再燃する場合も多く、投与量の増加、アムホテリシン B への変更などで改善が認められない場合は空洞の外科的切除も適応となる。

播種性コクシジオイデス症では、中枢神経系の合併がない場合は経口アゾール系抗真菌剤が第一選択薬である。髄膜炎がある場合でも、以前は、アムホテリシン B 投与が主流であったが、毒性の問題もあり、近年は、フルコナゾールによる治療が第一選択となっている。400 mg/day のフルコナゾール投与は約 70%程の有効性があり、アムホテリシン B 投与と同等の治療効果があると考えられる。また、他のアゾール系抗真菌剤であるイトラコナゾール、ケトコ

ナゾール、ポリコナゾールにても、フルコナゾールと同等あるいは、それ以上の治療効果があると報告されている<sup>9, 10</sup>。さらに、本症の治療で特筆すべき点は、本菌の外膜が、強力に炎症を誘引する<sup>11</sup>ため、たとえ、抗真菌剤による治療が奏功し増殖が抑制されても、本菌の構成成分が感染局所に残留することにより炎症が持続する可能性がある。そのため、特に、感染が骨格系に及ぶ場合は、感染局所の適切なデブリドメントやドレナージが必要になることもある。副作用の点から問題が残るものの、これらアゾール系抗真菌剤の初期治療に反応しない重症例では、依然としてアムホテリシンB投与が必要となる。

【*Coccidioides immitis*の参考文献】

- 1) *Coccidioides immitis* as a Select Agent of bioterrorism, Dixon, D. M. J Appl Microbiol 2001. 91(4):602-5.
- 2) Varieties of coccidioidal infection in relation to the epidemiology and control of diseases, Smith, C. E., R. R. Beard, E. G. Whiting, and H. G. Rosenberg. Am J Public Health 1946. 36:1394-1402.
- 3) The great coccidioidomycosis epidemic: Clinical features., Johnson, R. H., J. W. Caldwell, and G. Welch. In H. E. Einstein and A. Catanzaro (ed.), *Coccidioidomycosis*. Proceedings of the Fifth International Conference. National Foundation for Infectious Diseases, Washington, D.C. 1996. p. 77-87.
- 4) *Coccidioidomycosis*: a reemerging infectious disease, Kirkland, T. N., and J. Fierer. Emerg Infect Dis 1996. 2(3):192-9.
- 5) Racism in coccidioidomycosis?, Huppert, M. Am Rev Respir Dis 1978. 118(4):797-8.
- 6) The natural history of coccidioidal meningitis: VA-Armed Forces cooperative studies, 1955-1958, Vincent, T., J. N. Galgiani, M. Huppert, and D. Salkin. Clin Infect Dis 1993. 16(2):247-54.
- 7) Molecular probes for diagnosis of fungal infections, Sandhu, G. S., B. C. Kline, L. Stockman, and G. D. Roberts. J Clin Microbiol 1995. 33(11):2913-9.
- 8) Practice guideline for the treatment of

*coccidioidomycosis*. Infectious Diseases Society of America, Galgiani, J. N., N. M. Ampel, A. Catanzaro, R. H. Johnson, D. A. Stevens, and P. L. Williams. Clin Infect Dis 2000. 30(4):658-61.

- 9) Antifungal activity of the new azole UK-109, 496 (voriconazole), Kappe, R. Mycoses 1999. 42(Suppl 2):83-6.
- 10) In vitro activities of voriconazole, itraconazole, and amphotericin B against *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, and *Histoplasma capsulatum*, Li, R. K., M. A. Ciblak, N. Nordoff, L. Pasarell, D. W. Warnock, and M. R. McGinnis. Antimicrob Agents Chemother 2000. 44(6):1734-6.
- 11) Immunologic responsiveness and safety associated with the *Coccidioides immitis* spherule vaccine in volunteers of white, black, and Filipino ancestry, Williams, P. L., D. L. Sable, S. P. Sorgen, D. Pappagianis, H. B. Levine, S. K. Brodine, B. W. Brown, F. C. Grumet, and D. A. Stevens. Am J Epidemiol 1984. 119(4):591-602.

#### D. リケッチア・クラミジア疾患 (大西)

国立感染症研究所感染症情報センターがまとめ公表したものと及び医学中央雑誌によれば、わが国において1999年4月から2002年12月31日までに124例のQ熱の、また、1999年4月から2002年12月31日までに131例のオウム病の発生届けがなされたが、バイオテロとの関連が推測された事例はなかった。

*C. burnetii*は宿主体外の自然環境下で長期間生存し、かつ、人へ感染するのに他のリケッチア症と異なりベクターの介在を必要としないため、*C. burnetii*を空中に散布するだけでバイオテロとしてQ熱を発生させることが可能である。しかし、*C. burnetii*を除き一般的にリケッチアは節足動物の媒介によって人へ感染する。Q熱以外のリケッチア症として発疹チフス(媒介動物はシラミ)、ツツガムシ病(媒介動物はツツガムシ)、紅斑熱(媒介動物はマダニ)がよく知られている。このように、Q熱

を除いたリケッチア症はその病原体が人へ節足動物を介して感染することが、バイオテロとして使用するには不利となる点と考えられる。しかし、発熱あるいは発疹を訴える患者が一定地域（道路に沿った地域を含め）や職場などで多発した場合は、バイオテロとして発生したリケッチア症の可能性も考える必要がある。特にシラミ、ダニなどが多数発見されるような状況ではなおさらである。また、オウム病は鳥から人へ感染するため、バイオテロとして使用するには *Chlamydia psittaci* に感染した鳥を多量に必要とし、やはりバイオテロに使用するには不適当な病原体であると思われる。しかし、肺炎患者が同一集団や地域で多発する場合には、バイオテロによるオウム病も考え対処する必要がある。

クラミジア感染症、リケッチア感染症はともに治療方法が確立しており、診断がなされれば速やかに治療を行うことができる。リケッチア症にはテトラサイクリン系の抗菌薬が、オウム病にはマクロライド系の抗菌薬が著効を示すため、的確な診断を行えば通常のリケッチア症やオウム病の治療は、それがバイオテロで発生したとしてもそれほど困難ではない。このように治療手技が確立していることも、バイオテロの病原体としてリケッチアやクラミジアが不適当と考えられる理由の1つであろう。リケッチア症、クラミジア症の診断は血液の抗原、抗体検査結果でなされることが一般的であるが、それにはまずこれらの疾患に気づくか否かにかかっている。つまり正しい知識の普及が急務であり、教育の必要性が強調される。

#### E. 毒素（角田）

別表のようにテロリズムの対象となる毒素が挙げられているが、致死的ですでに大量生産可能なボツリヌス毒素及びリシンについて考察する。両者ともすでに兵器としての実体が

ある点では現実的である。

#### 1. ボツリヌス毒素

毒素型食中毒、経口摂取後発芽する乳児ボツリヌス、創部ボツリヌスの3型がある。コリン作動性神経末端でのアセチルコリン放出障害。致死的。救命には数週から数ヶ月間の人工呼吸器が必要。多くの患者は、数週間から数ヶ月で回復。抗ボツリヌス毒素ウマ血清が有用。

傷によるボツリヌス症では、カリフォルニア州でヘロインといった麻薬などの注射がきっかけ。

ボツリヌス菌毒素の生産：第二次世界大戦中、USA。100万人以上分のボツリヌス菌トキソイドを準備。アメリカ合衆国では、1969-1970年のNixon大統領の指令で中止。

1995年：イラクに大量のボツリヌス菌毒素。

1995年：日本、東京で撒布実験。

ボツリヌス菌毒素を噴霧した場合、風下500メートル以内の人口の10%を殺傷するだろうという推測。

ボツリヌス菌毒素の飲食物への混入の恐れ。微量でもボツリヌス菌毒素が吸入されたり、目に入ったり、口に入ったりすると、ボツリヌス症となってしまう可能性はある。

ボトックス注入量の誤りから2~3ナノグラム注入するところ、175マイクログラム注入した例があり、(治療量の7万倍)145日間の呼吸管理を要した。ボトックス工場の職員が、眼瞼痙攣の治療にボトックスが無効だった。ボトックス発売に伴い千葉血清にて開発中のボツリヌス毒素F型、開発中止。上記患者に投与されるも、効果うすい。ボトックスを繰り返し使用すると、作用が短期になり、量的にも増えるとのこと。これらは抗体の効果と見ることができ。

ボツリヌス菌毒素の疑いがある検体を扱う者には、ボツリヌス毒素トキソイドで免疫する。USAではA・B・C・D・E型に対する5価のボツ



リヌス菌トキソイドが開発され、1 回目の接種後、2 週間後、12 週間後、さらに 1 年後に接種。USARMY では 7 価の抗毒素ウマ血清を保持  
食中毒症状：6 時間から 2 週間の間（大部分は 12 - 36 時間）に発症。

嘔吐・嘔気・腹痛・下痢

複視、眼瞼下垂、構音障害、脱力、  
運動神経麻痺（左右対称）。

脳神経領域、人工呼吸器を要する。

アメリカ合衆国では、致死率は 5%。

創部ボツリヌス症：潜伏期は、受傷後 4-21 日。

乳児ボツリヌス症：生後 1 週間から 12 ヶ月の乳児。

最初に便秘、後はボツリヌス菌による食中毒と同様。

吸入ボツリヌス症：潜伏期不明、サルの実験では噴霧後 12-80 時間。

1962 年に西ドイツにおける事故で少量のボツリヌス菌毒素を吸入してしまったと考えられる 3 人の場合には、潜伏期は曝露後約 72 時間。

体重 70kg のヒトの純粋な A 型毒素の致死量は、静脈注射あるいは筋肉注射で 0.09-0.15 マイクログラム、吸入で 0.70-0.90 マイクログラム、経口摂取で 70 マイクログラムと推測

ボツリヌス菌毒素の溶液は、無色無臭、無味。85 度以上で 5 分間の加熱あるいは 80 度で 30 分間の加熱で不活化。

食物は 100 度で 10 分間加熱することで、ボツリヌス菌毒素は不活化。

製剤化されたボトックスは粉状で安定だが、溶液では衝撃で不活化。

噴霧されたボツリヌス菌毒素は、毎分 4% 以下の割合で崩壊すると推測。

毎分 1% の崩壊とすれば、実質的なボツリヌス菌毒素の不活化には、噴霧後 2 日。日光下では、ボツリヌス菌毒素は、1-3 時間で不活化。

空中では、12 時間以内にボツリヌス菌毒素

は、不活化。

一般の場で、汚染されたモノの表面の消毒には、次亜塩素酸ナトリウム。

散布方法

空中散布：比較的狭い範囲のみ、室内やドームでの撒布は効果的。

水源地散布：飲料水として家庭に届くまでに不活化。

食物散布：水様物では流通中に失活。袋詰めのものに粉のまままで混入すると効果的

診断：血清ボツリヌス毒素の検出のみ。

臨床診断：旧くはベラドンナアルカロイド中毒と誤る。

鑑別診断：重症筋無力症、ギラン・バレー症候群、重金属中毒、脳炎、一酸化炭素中毒、ヒステリー、

国内例でもテンシロンテスト陰性（ときに弱陽性）ギラン・バレーの診断で血漿交換しており、毒素吸着の事実あり。ただし現在は大量グロブリン注入に治療が代わっており、神経内科領域に鑑別診断としてのボツリヌス毒素中毒が挙げられることが必要。

治療：抗毒素ウマ血清、人工呼吸器管理。

【ボツリヌス毒素に関する参考文献】

- 1) Stephen S. Arnon, et al.: Botulinum Toxin as a Biological Weapon. JAMA, February 28, 2001; Vol. 286, No. 8; pp1059-1070.
- 2) Botulism in the United States, 1899-1996.: Handbook for epidemiologists, clinicians, and laboratory workers. CDC, National Center for Infectious Diseases, Division of Bacterial and Mycotic Diseases. 1998.

## 2. Ricin

リシン毒素について

リシン (ricin) とは、ヒマ (Ricinus communis) の実から得られる毒素。ヒマ (Ricinus communis) の実は、世界中のどこでも入手でき、ヒマ (Ricinus communis) の実からのリシン

(ricin) の抽出は容易い。

リシンは、液体・結晶・粉末といった種類の形状。世界中で年間で 100 万トンのヒマ (Ricinus communis) の実がヒマシ油の生産のために処理され、この処理で生じるクズの重量で 5% がリシン (ricin)。

1978 年、イギリス国内の暗殺でリシン毒素が使用。Georgi Markov は、撃たれて 3 日目に死亡。襲撃の 15-24 時間後に高熱・吐き気・嘔吐。襲撃の 36 時間後に気分が大変悪くなり病院に入院。撃たれた腿は直径 6cm で炎症。撃たれた側のそけい部のリンパ節は腫張。襲撃からちょうど 2 日経過した時点で、低血圧と頻脈が見られ、ショック状態。3 日目に無尿となり、血液を嘔吐。心電図では完全 AV ブロック。11 日目に死亡。小弾丸の直径は 1.52mm と小さく、直径 0.35mm の穴が小弾丸にくりぬき。小弾丸の穴はワックスで被覆。

第 2 次大戦後、米国に 1.7 トンのリシン。(30 億人分の致死量)

◆1970 年台から 1980 年台の初めにかけて、少なくとも 6 件の暗殺。1995 年には、アメリカ合衆国で、腫瘍学者の Deborah Green が、食事にリシン (ricin) を混入させ、夫の殺害企図。1997 年には、アメリカ合衆国のウィスコンシンの住民の Thomas Leahy が、リシン (ricin) を生物兵器として使用する目的で保持。2003 年マンチェスターで大量のリシン。テロ関係者の逮捕。

◆リシン毒素を吸入してから

4-8 時間後に、発熱・咳・息苦しさ吐き気・関節痛などが急に出現。

18-24 時間後に気道の壊死及び肺浮腫。

36-72 時間後に重症の呼吸困難から低酸素血症。

曝露から肺浮腫の発生までの時間がブドウ球菌腸毒素 B (SEB) では約 12 時間、ホスゲン (phosgene) では約 6 時間と、リシン毒素よりも短い。

◆リシン毒素が飲食物に混入した場合

激しい胃腸症状を起こし、ショックから死亡。胃腸管の壊死・出血、肝臓・脾臓・腎臓の壊死。

◆リシン毒素を静脈注射した場合

播種性血管内凝固 (DIC)、微小循環不全、多発性臓器不全。

注射部位の筋肉やその所属リンパ節のひどい壊死など。

胃腸管出血や内臓の障害を起こし死に至る。

リシン (ricin) は、化合物 W の暗号で呼ばれ、第一次世界大戦の終わりころから、アメリカ合衆国での武器としての研究。研究は英国と共同で進められ、第二次世界大戦中に W 爆弾が開発。試行はなされた。

ヒト用のワクチン(予防接種)や抗毒素はない。リシン毒素で汚染されたモノは、水と石鹼とでよく洗い流すのが良い。

0.1% の次亜塩素酸ナトリウム溶液でリシン毒素は不活化。

リシン毒素は、十分な加熱によって不活化。

pH 7.8 では、80 度で 10 分、50 度では 1 時間の加熱で不活化。

◆モグラ退治の薬として市販されている国あり。トウゴマは食用としても売られている。毒性が極めて高く、無臭であり、症状発現が緩徐。検出が難しい。性状が様々有り、テロとしては、大量に散布しやすい。神経毒の VX ガスに相当する毒性。1 から 10  $\mu$ g/kg が致死量だが、個人差有り。経口摂取では毒性が数百分の一に減じる。

分子量 31000 の A 鎖と 33000 の B 鎖からなり、細胞内に送り込まれた A 鎖がリボゾーム 60S サブユニットを不活化、蛋白合成阻害。

◆散布方法

空中散布：気づかれず、大量散布可能。熱や衝撃で不活化するので、もっとも有効。

診断：リシン検出方法臨床的には不明。

治療：対症療法。経口摂取なら催吐、活性炭吸着。

【リシンに関する参考文献】

- 1) USAMRIID's medical management of biological casualties handbook (fourth edition, February 2001) : U.S.Army Medical Research Institute of Infectious Diseases; Fort Detrick Frederick, Maryland, U.S.A.
- 2) Medical aspects of chemical and biological warfare ; Borden Institute, Walter Reed Army Medical Center, Washington, D.C., U.S.A. ; May 1997.

### 3. カビ毒 (アフラトキシン他)

大量の七面鳥変死事件の原因として、アスペルギルス・フラバスが産生する毒素が検出された。強い急性毒性は脳、肝臓、腎臓などに変性作用を呈し、また強い発ガン性を有する。輸入ピナッツやピスタチオナッツ、トウモロコシ、チズから検出されることがあるが、微量である。麦やトウモロコシに検出される赤カビ由来のニバレノールなどトリコテセン系カビ毒は刺激性が強く腹痛・下痢・嘔吐をきたす。

#### トリコテセン-マイコトキシン

トリコテセン-マイコトキシン (trichothecene mycotoxins) の一種である T<sub>2</sub> マイコトキシンは、穀物に発生することのあるありふれたカビである *Fusarium* 属のカビ毒素。腹痛、下痢、嘔吐、脱力で始まり、数日で発熱、悪寒、筋肉痛、及び、顆粒球減少症を伴った骨髄抑制が起こり、二次性の敗血症をおこす。咽頭・喉頭の潰瘍や、皮下の点状出血・斑状出血、黒色便、血性の下痢、血尿、血便、鼻出血、性器出血を起こすこともある。

1975-1981年にラオスで、1979-1981年にカンボジアで、1979-1981年にアフガニスタンで、飛行機から生物兵器として爆弾やロケット弾を使い噴霧などされたことがあるとされ、「黄色い雨」事件とよぶ。「黄色い雨」事件での死者は、ラオスでは、226回の攻撃で少なくとも6310人以上、カンボジアでは、124回の攻撃で981人、アフガニスタンでは、47回の攻撃で3042人と概算されている。「黄色い雨」事件で

は、他の化学剤も使用された。黄色以外にも赤・緑・白・茶色などの色の製剤が使われた。

熱や紫外線に安定。家畜のえさに混入するなどの散布方法。

解毒剤は無し。

### 4. フグ毒

フグ毒の主成分はテトロドトキシン (TTX) で、致死率が高い。卵巣と肝臓の毒性が強く、種により皮や精巣にも毒性がある。ヒトの致死量は1万 MU である。肝臓や卵巣では1万 MU/g を越えるものがある。TTX は水に不溶で熱に比較的安定。フグは TTX を産生せず、TTX 産生細菌を摂取し、TTX を蓄積する。食物連鎖の元となる海洋細菌は不明。

#### [中毒症状]

- 1) 食後、20分～3時間で口唇、舌端、指先にシビレが始まる。
- 2) 頭痛、腹痛、腕痛を伴うこともある。
- 3) 歩行不能になり、激しい嘔吐など。
- 4) 運動機能が低下、知覚麻痺、言語障害、呼吸麻痺。
- 5) 血圧の著しい低下、チアノーゼ、嚥下困難。意識は明瞭。
- 6) 意識消失、呼吸停止。
- 7) 発症から4～6時間後、心停止。

#### [対応]

対症療法のみ。応急措置として、強制的に嘔吐させ、胃洗浄。呼吸管理。

### 5. 麻痺性貝毒 (PSP : Paralytic shellfish poison)

二枚貝が有毒プランクトン (渦鞭毛藻 *Alexandrium* 属) を摂取、中腸腺にサキシトキシンを蓄積する。毒力はフグ毒に匹敵する。熱に安定。症状は、食後30分で口唇、舌、顔面のシビレ、手足にも広がる。軽症の場合、24～48時間で回復するが、運動障害、嘔吐、言語障害、流涎、さらに呼吸困難で死亡すること

がある。対症療法として、胃洗浄、人工呼吸管理など。このほか赤潮の原因となる数種の有毒渦鞭毛藻 *Gonyaulax* spp. によるものもある。二枚貝のホタテガイ、ムラサキガイ、アカザラ、アサリ、ヒラオウギ、マガキなどで毒化例。

## 6. ブドウ球菌腸毒素B

集団が毒物の曝露を受けた場合、半数が働けなくなるなどの影響を受ける一人あたりの分量をED50、半数が死亡する一人あたりの分量をLD50と言います。ブドウ球菌腸毒素Bを吸入した場合の、ED50は、 $0.0004 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、LD50は、 $0.02 \mu\text{g}/\text{kg}$ と推定されています（ $\text{kg}$ は、体重1kgあたり）。

ブドウ球菌腸毒素Bを吸入したような場合には、3-12時間の潜伏期間の後、39.4-41.1度の発熱・悪寒・頭痛・筋肉痛及び乾いた咳が、突然に出現します。息切れや胸の中央部の痛みも出現する。発熱は、2-5日続く。咳は4週間続く。重症な例では、肺浮腫から呼吸不全となり、人工呼吸器による呼吸管理が必要になる。

ブドウ球菌腸毒素Bが入った飲食物を飲食した場合には、飲食後、4-10時間の潜伏期間を経て、吐き気・嘔吐・下痢といった胃腸症状が主に出現。

ブドウ球菌腸毒素Bは、100度で数分加熱すると不活化されます。但し、ブドウ球菌腸毒素は、ブドウ球菌腸毒素B以外にも存在します。ブドウ球菌腸毒素は、加熱にも安定であるとされています。ブドウ球菌腸毒素が食品中に存在する場合には、食前の食品の加熱では、ブドウ球菌による食中毒を防げない。

## 7. Conotoxin

イモ貝は熱帯から亜熱帯の海に棲息し、毒矢を用いて魚や貝などを捕食する肉食性の巻き貝である。イモ貝の毒腺に含まれる活性成分の多くはペプチドであり、これらは一般にコノトキシンと呼ばれている。コノトキシンはイオンチ

ヤネルに結合してその機能を特異的に阻害することから、神経科学の分野では研究に有用な薬物として広く利用されている。一方でモルヒネに替わる強力な鎮痛薬として実用間近なものもあり、新しい医薬品のリード化合物としても注目されている。

### 【毒素に関する参考文献】

- 1) David R. Franz, et al; Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents; JAMA, August 6, 1997; Vol 278, No.5; pp399-411.
- 2) USAMRIID's medical management of biological casualties handbook (fourth edition, February 2001): U.S.Army Medical Research Institute of Infectious Diseases; Fort Detrick Frederick, Maryland, U.S.A.
- 3) Medical aspects of chemical and biological warfare; Borden Institute, Walter Reed Army Medical Center, Washington, D.C., U.S.A.; May 1997.

## F. ワクチンの考え方 (吉開)

細菌（炭疽菌）とウイルス（天然痘）感染症に対するワクチン効率を高めるワクチンアジュバントとしてのサイトカインの基礎的研究をおこなった。IL-15はメモリCD8T細胞の維持因子とはたらき、CD8T細胞をエフェクターとする感染症に対するワクチンアジュバントとして有効であることを明らかにした。

### I. 現行ワクチン

#### 1. 弱毒生ワクチン

弱毒生ワクチンは最も効果的なワクチンで、本来の感染過程に近く、細胞傷害性CD8T細胞を含む全てのエフェクター機構を誘導することができる。BCG、ポリオ、麻疹、風疹、おたふくかぜ、水痘ワクチン等が代表例である。ポリオの場合、患者の脳材料から分離した流行野性株をサル腎初代培養細胞等の異種細胞で継代し、ヒト細胞で増殖能が落ちるまで改変す

る。この弱毒株は腸管ではよく増殖するが全身には広がらず、中枢神経まで侵すことはない。遺伝子改変によって病原性をなくした微生物を弱毒生ワクチンとして利用しようとする試みも始まっている。一方で、弱毒生ワクチンは AIDS や重症複合免疫不全症などの宿主側の免疫不全がある場合、重篤な合併症を引き起こす。

## 2. 不活化ワクチン

抗原性は保っているが、ホルマリンや紫外線などで感染増殖性をなくしたワクチンは不活化ワクチンといい、日本脳炎、狂犬病、ウイルス病ワクチンなどがある。誘導される免疫の持続が短く、細胞傷害性 CD8 T 細胞などの強い細胞性免疫を担うエフェクター細胞が産生されない。生ワクチンに比べて安全性は高い。

## 3. 成分ワクチン

抗原エピトープを主体として開発されているのが成分ワクチンであり、インフルエンザ HA ワクチンや百日咳 FHA (繊維状赤血球凝集素) ワクチンなどがある。抗原決定基をコードする遺伝子を発現ベクターに入れて大量の抗原蛋白を作り出すことができる。B 型肝炎に対する HBs ワクチンはこの遺伝子組み換え技術で開発された成分ワクチンでレコンビナントワクチンとも呼ぶ。

## 4. トキソイド

破傷風やジフテリア等の毒素は毒性部位とレセプター結合部位が別のドメインの存在する。従って毒性部位を変性させて、毒性をなくした毒素 (トキソイド) を免疫源として用いることによってレセプター結合部位に対する中和抗体を誘導することができる。中和抗体は毒素のレセプター結合部位へ結合して、毒素が標的細胞に結合することを阻害して、細胞を毒素の毒性から防御する。

破傷風菌、ジフテリア菌、百日咳菌のトキソイドがあるが、免疫原性が低いので、アジュバン

トの併用が必要となる。現行の 3 種混合ワクチンは百日咳成分ワクチンとジフテリア、破傷風のトキソイドとの混合である。

## II. 新規ワクチン

### 1. レコンビナント弱毒担体

ヒトにはほとんど病原性を発揮しないワクシニアウイルスのようなウイルス担体へ防御抗原をコードする遺伝子を導入して、抗原エピトプを発現した弱毒生ワクチンを産生する方法である。担体がアジュバントとして働く。弱毒化したマイコバクテリアワクチン株である BCG もワクチンの担体として利用される。BCG を担体に使用してウイルス抗原を発現させた場合、長期間、Th1 タイプの免疫誘導することが可能となり、細菌とウイルスの抗原が同時に使用できる。

### 2. 粘膜ワクチン

経口ワクチン、点鼻ワクチンおよび経皮ワクチンは注射による苦痛を伴わない安価なワクチンとなりうる。現在はポリオ生ワクチンが唯一実用化されている経口ワクチンである。安全、安価で、保存や取り扱いが容易な成分ワクチンを用いた粘膜ワクチンの開発が望まれる。粘膜面ではその物理的、化学的バリアーのために、抗原を抗原性を保ったまま、免疫担当組織への送達するデリバリーの開発が必要となる。また粘膜系免疫システムと全身系免疫システムの違いを理解して、適切なアジュバントを用いる必要がある。まだ研究段階であるが、粘膜アジュバントとしてコレラ毒素の毒素活性を担う ADP-リボシルトランスフェラーゼの活性中心に変異を加えたミュタントコレラ毒素が粘膜での IgA 産生のアジュバントとして作用する。またデリバリーシステムとして、センダイウイルス由来のエンベロプ蛋白質を利用した膜融合リポソームが経鼻ワクチンのデリバリー法として研究されている。

また植物に寄生するウイルスを利用した食べるワクチンの研究も行われている。B型肝炎ウイルス、HIV、病原性大腸菌ウイルスなどの抗原をバナナ、とうもろこし、じゃがいもに発現させたワクチンが開発研究されている。

### 3. DNA ワクチン

抗原決定基をコードするプラスミドDNAを筋肉内に注射することによってDNAのコードする蛋白が産生され、免疫応答が誘導される。金粒子にDNAをまぶしたものを遺伝子銃を用いて経皮的に接種する方法は少ないDNAでも効率よく免疫応答を誘導できる。抗原をユビキチンや invariant 鎖などの融合蛋白とすることで、効率のよい抗原プロセッシングが期待される。プラスミドDNAにはメチル化されていない CpG モチーフが存在し、これが樹状細胞などの宿主細胞の toll-like receptor 9 を介してサイトカインを産生されることで、アジュバント効果を果たす。またサイトカイン遺伝子を組み込んだプラスミドDNAもワクチンアジュバントとして効果的である。

### III. 天然痘ワクチン

ワクチニアウイルスを用いた弱毒生ウイルスワクチンである。日本ではウサギ腎細胞で増殖した神経病原性を欠く LC16m8 株を使用する。1回の接種で3年から5年の防御免疫がえられる。細胞性免疫が主な防御機構である。また感染数日以内ならば治療的に使用しても効果が認められる。生命を脅かす副作用は100万人に14～52人で、1死亡、脳炎、または後遺症がのこる。アレルギー 反応既往、HIV陽性、免疫抑制剤服用、妊婦、12ヵ月未満の乳児には禁忌である。

### IV. 炭疽菌に対するワクチン

#### 1. 炭疽菌に対するワクチン

AVA (anthrax vaccine adsorbed) またはBio

Thraxとよばれる唯一のヒトワクチンが米国で製造されている。防御免疫を獲得するためには、長期に渡り、3～6回の接種が必要で、発赤、腫脹などの副作用の発生頻度が高い。AVA成分は毒素産生、莢膜欠損弱毒株 (V770-NP-1-R, Sterne strain) の培養上清を水酸化アルミニウム吸着フォルマリン処理したもので、protective antigen (PA) protein PAに対するIgG抗体が産生され、毒素の中和抗体として働く。PAレセプターと結合するドメイン4、またはedema factor (EF) とletahl factor (LF) に結合するドメイン1 a. を認識する抗体が重要である。EF、LFに対する抗体は有効でなく、また莢膜 (poly-g-linkedD-glutamic acid (PGA) に対する抗体はマウスでは有効である。レコンビナントPA、DNAワクチン開発や抗体の開発が進められている。

### 参考文献

- 1) 本田武司: 最近のワクチン. 最新医学 57(9), 2002.
- 2) Breman JG, Arita I, Fenner F. Preventing the return of smallpox. N Engl J Med. 348:463-6, 2003.
- 3) Leppa SH et al. Development of an improved vaccine for anthrax. J.Clin Inv. 110:141, 2002.
- 4) Puziss M et al. Large scale production of protective antigen of bacillus anthracis in anaerobic cultures. Appl. Microbiol. 11:330, 1963.
- 5) Maynard J.A. et al. protection against anthrax toxin by recombinant antibody fragments correlates with antigen affinity Nat. Biotechnol. 20:597, 2002.

### G. 日本人に適した投与量に関する考察 (相楽)

I. 炭疽 (吸入, 腸, 皮膚) に関する EMEA 2002 ガイドラインで推奨されている治療法

大規模発生時には静脈内投与は選択されず、経口投与が推奨されるべきである。その他の場合には患者の状態が改善された時に経口投与

に変更すべきである。さらに、体内移行が優れている薬剤 (ciprofloxacin, doxycycline) は初回から経口投与を選択可能である。

#### 1. 皮膚炭疽

非重症例では自然治癒率が高いことが報告されているため、上記薬剤を同量 7~10 日間経口投与する。吸入炭疽が否定できない場合は 60 日間予防内服を行う。全身症状、重度の局所浮腫あるいは創傷を伴う、より重症な例では併用療法を行う。

[別表 1 参照]

#### 2. ペスト

大規模発生時には静脈内投与は選択されず、経口投与が推奨されるべきである。その他の場合には患者の状態が改善された時に経口投与に変更すべきである。さらに、体内移行が優れている薬剤 (ciprofloxacin, doxycycline) は初回から経口投与を選択可能である。

[別表 2 参照]

#### 3. 野兔病

大規模発生時には静脈内投与は選択されず、経口投与が推奨されるべきである。その他の場合には患者の状態が改善された時に経口投与に変更すべきである。さらに、体内移行が優れている薬剤 (ciprofloxacin, doxycycline) は初回から経口投与を選択可能である。

[別表 3 参照]

#### 4. 天然痘

証明された治療薬はない。

**Ribavirin** と **Cidofovir** が候補薬として挙げられている。

#### 5. ウイルス性出血熱

ラッサ熱、クリミアコンゴ出血熱、腎症候性出血熱に対して **Ribavirin** が使用され、有効であ

った。

大規模発生時には静脈内投与は選択されず、経口投与が推奨されるべきである。その他の場合には患者の状態が改善された時に経口投与に変更すべきである。

[別表 4 参照]

#### 6. 鼻疽および類鼻疽

[別表 5 参照]

別表1. 炭疽

活性物質名 治療および予防における役割	区分	吸入/腸炭疽疑いまたは確定例の治療 治療期間：60日間	原因菌暴露疑いまたは確定例の暴露後予防 治療期間：60日間
<b>Ciprofloxacin</b> ▶ 治療第1選択薬, 初日静脈内 その後経口 ▶ 薬剤感受性が判明するまで 予防第1選択薬	用法・ 用量	成人 400 mgx2/日静脈内, その後 500 mgx2/日経口 小児 10-15 mg/kgx2/日静脈内, その後 10-15 mg/kgx2/日経口小児の1日量は成人量を超え るべきでない.	成人 500 mgx2/日経口 小児 10-15 mg/kgx2/日経口
	禁忌	各国の能書情報に基づいて考慮	
	妊婦および 授乳婦	状況の重大性に鑑みて非妊婦と同様に投与すべきである. 可能であれば断乳	
	用法・ 用量	成人 400 mgx2/日静脈内, その後 400 mgx2/日経口	成人 400 mgx2/日経口
<b>Ofloxacin</b> Ciprofloxacin 代替薬	禁忌	各国の能書情報に基づいて考慮	
	妊婦および 授乳婦	状況の重大性に鑑みて非妊婦と同様に投与すべきである. 可能であれば断乳	
	用法・ 用量	成人 500 mgx1/日静脈内, その後 500 mgx1/日経口	成人 500 mgx1/日経口
	禁忌	各国の能書情報に基づいて考慮	
<b>Levofloxacin</b> Ciprofloxacin 代替薬	用法・ 用量	成人 500 mgx1/日静脈内, その後 500 mgx1/日経口	成人 500 mgx1/日経口
	禁忌	各国の能書情報に基づいて考慮	
	妊婦および 授乳婦	状況の重大性に鑑みて非妊婦と同様に投与すべきである. 可能であれば断乳	
	用法・ 用量	成人 500 mgx1/日静脈内, その後 500 mgx1/日経口	成人 500 mgx1/日経口



<b>Doxycycline</b> > 薬剤感受性確認後の治療 第1代替薬 > 薬剤感受性確認後の予防 第1代替薬	用法・ 用量	成人 100 mgx2/日静脈内, その後 100 mgx2/日経口	成人 100 mgx2/日経口
		小児 >8 歳かつ>45kg: 成人量 >8 歳かつ<45kg: 2.2 mg/kgx2/日静脈内 <8 歳: 2.2 mg/kgx2/日静脈内 (最大量 200mg/日), その後同量経口 各国の能書情報に基づいて考慮	小児 >8 歳かつ>45kg: 成人量 >8 歳かつ<45kg: 2.2 mg/kgx2/日経口 <8 歳: 2.2 mg/kgx2/日経口 (最大量 200mg/日)
<b>Penicillin G</b> > 薬剤感受性確認後の治療 第1代替薬	用法・ 用量	成人 2.4 -3 g x6/日静脈内	適応なし
		小児 >12 歳: 2.4 -3 g x6/日静脈内 <12 歳: 30mg/kgx4/日静脈内 各国の能書情報に基づいて考慮	
<b>Amoxicillin</b> > 薬剤感受性確認後の治療 第1代替薬 > 薬剤感受性確認後の予防 第1代替薬	用法・ 用量	成人 1 g x3/日静脈内, その後 500mgx3/日経口	成人 500mgx3/日経口
		小児 80mg/kgx3/日静脈内, その後 80mg/kgx3/日経口 (最大量 500mg/回) 各国の能書情報に基づいて考慮	小児 80mg/kgx3/日経口 (最大量 500mg/回)
用法・ 用量	用法・ 用量	用法・ 用量	用法・ 用量
禁忌	禁忌	禁忌	禁忌
妊婦および授乳婦	妊婦および授乳婦	妊婦および授乳婦	妊婦および授乳婦
状況の重大性に鑑みて非妊婦と同様に投与すべきである。可能であれば断乳	状況の重大性に鑑みて非妊婦と同様に投与すべきである。可能であれば断乳	状況の重大性に鑑みて非妊婦と同様に投与すべきである。可能であれば断乳	状況の重大性に鑑みて非妊婦と同様に投与すべきである。可能であれば断乳

別表2. ペスト

活性物質名 治療および予防における役割	区分	ペスト疑いまたは確定例の治療 治療期間：10日間	原因菌暴露疑いまたは確定例の暴露後予防 治療期間：7日間
<b>Gentamicin</b> 治療第1選択薬	用法・ 用量	成人 重症敗血症に対する標準量 5mg/kgx1/日連日または2.5mg/kgx2/日静脈内 小児 2.5mg/kgx3/日静脈内	成人 適応なし
	禁忌 妊婦および授乳婦	各国の能書情報に基づいて考慮 状況の重大性に鑑みて非妊婦と同様に投与すべきである。可能であれば断乳	小児 適応なし
<b>Streptomycin</b> 治療第1選択薬	用法・ 用量	成人 1gx2/日筋肉内 小児 15mg/kgx2/日筋肉内（最大量2g）	成人 適応なし 小児 適応なし
	禁忌 妊婦および授乳婦	各国の能書情報に基づいて考慮 状況の重大性に鑑みて非妊婦と同様に投与すべきである。可能であれば断乳	

<b>Ciprofloxacin</b>	用法・ 用量	成人 400 mgx2/日静脈内, その後 500 mgx2/日経口	成人 500 mgx2/日経口
		小児 10-15 mg/kgx2/日静脈内, その後 10-15 mg/kgx2/日経口. 小児の1日量は成人量を超えるべきでない.	小児 10-15 mg/kgx2/日経口
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 第2選択薬</li> <li>➤ 予防第1選択薬</li> </ul>	禁忌	各国の能書情報に基づいて考慮	
	妊婦および授乳婦	状況の重大性に鑑みて非妊婦と同様に投与すべきである. 可能であれば断乳	
<b>Ofloxacin</b>	用法・ 用量	成人 400 mgx2/日静脈内, その後 400 mgx2/日経口	成人 400 mgx2/日経口
		禁忌	各国の能書情報に基づいて考慮
Ciprofloxacin 代替薬	妊婦および授乳婦	状況の重大性に鑑みて非妊婦と同様に投与すべきである. 可能であれば断乳	
	用法・ 用量	成人 500 mgx1/日静脈内, その後 500 mgx1/日経口	成人 500 mgx1/日経口
<b>Levofloxacin</b>	禁忌	各国の能書情報に基づいて考慮	
	妊婦および授乳婦	状況の重大性に鑑みて非妊婦と同様に投与すべきである. 可能であれば断乳	

Doxycycline ➤ 治療第3選択薬 ➤ 予防第2選択薬	用法・ 用量	成人 100 mgx2/日経口	成人 100 mgx2/日経口
		小児 >8歳かつ>45kg: 成人量 >8歳かつ<45kg: 2.2 mg/kgx2/日経口 <8歳: 2.2 mg/kgx2/日経口 (最大量 200mg/日), その後同量経口	小児 >8歳かつ>45kg: 成人量 >8歳かつ<45kg: 2.2 mg/kgx2/日経口 <8歳: 2.2 mg/kgx2/日経口 (最大量 200mg/日)
禁忌 各国の能書情報に基づいて考慮			
妊婦および授乳婦 状況の重大性に鑑みて非妊婦と同様に投与すべきである。可能であれば断乳			