

表2. 土壤汚染が予測されるレベル3の病原体と検出遺伝子

菌名	遺伝子
<i>Bacillus anthracis</i> group	16S rDNA
<i>Bacillus anthracis</i> CapA gene	Capsular gene:CapA
<i>Bacillus anthracis</i> Protective	Protective antigen ;pag
<i>Bacillus anthracis</i> slime	S-layer
<i>Brucella melitensis</i>	16S rDNA
<i>Burkholderia mallei</i> - <i>pseudomallei</i>	16S rDNA
<i>Chlamydomphila</i> / <i>Chlamydia</i> spp.	16S rDNA
<i>Chlamydomphila psittaci</i>	16S rDNA
<i>Coxiella burnetii</i>	Surface antigen
<i>Coxiella burnetii</i>	16S rDNA
<i>Francisella tularensis</i>	17kD major OMP
<i>Francisella tularensis</i> group	16S rDNA
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	DnaJ
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> group	16S rDNA
<i>Orientia tsutsugamushi</i>	16S rDNA
<i>Orientia tsutsugamushi</i>	OMP
<i>Rickettsia</i> spp.	16S rDNA
<i>Salmonella</i> spp.	virulence:invA
<i>Salmonella typhi</i>	virulence :vipR
<i>Yersinia pestis</i>	virulence:pesticin
<i>Yersinia pestis</i>	Pla:plasminogen activator
<i>Yersinia pseudotuberculosis/pestis</i>	16S rDNA

- 鼻疽菌と類鼻疽菌はほぼ同じ 16S rDNA配列を保有しており分類学的にも 90%以上の染色体 DNAの類似度があるので識別は出来ない

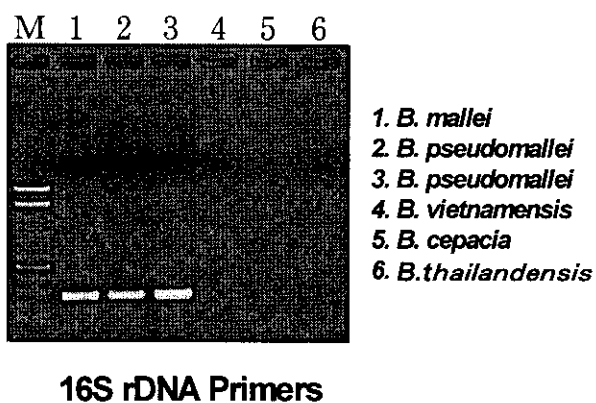


図 1 . 16S rDNA PCR の特異性

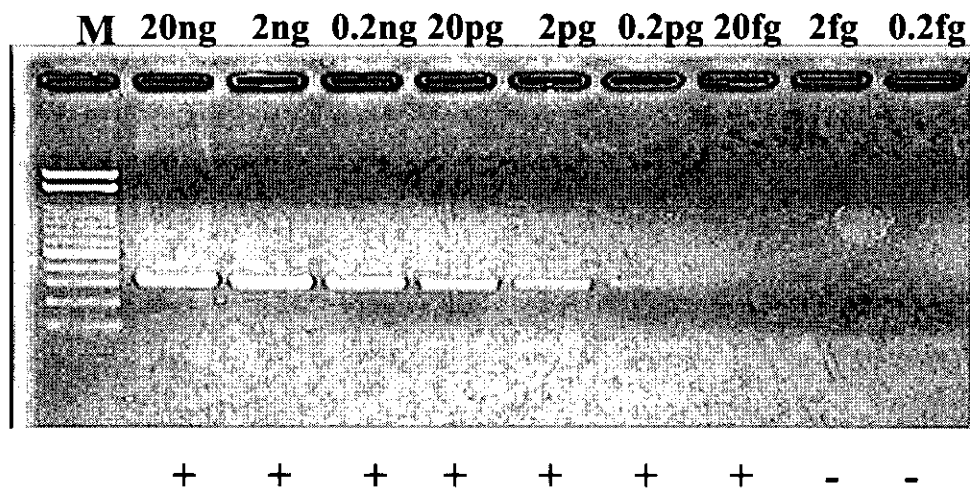


図 2 . 16S rDNA PCR の検出感度

16S rDNA の検出感度を *B.pseudomallei* を使用し測定した。約 20 個/assay に相当するところまで検出

3. 野兎病菌の検出法および診断法の確立に関する研究

分担研究者 倉園 久生 岡山大学医学部教授

研究要旨 2001年にアメリカで起こった炭疽菌芽胞を使ったバイオ・テロにより、生物兵器による無差別攻撃が現実のものとなった。バイオ・テロに使用される病原体による感染症は希少かつ急性で、発生した場合には通常の医療機関並びに検査機関での検出・診断が困難である。本研究では、野兎病菌によるバイオ・テロが発生した場合の環境及び患者検体からの迅速検出並びに診断法を確立して検査・診断マニュアルを作成し、その普及を目的とする。野兎病は通常、罹患動物との接触やダニやサシバエなどの虫刺されにより発生するが、大量の菌の噴霧によっても発症するため、本菌によるバイオ・テロでは初発の段階における検査・診断が重要である。現在までに、野兎病に対する迅速診断法の報告はあるが、近縁種との交差が解消されておらず、更に日本では本菌に対する抗体検査は大原研究所のみで行われているのみで検査試薬も市販されておらず、その蔓延防止のためには迅速診断法の整備が急務である。本年度は、野兎病菌 (*Francisella tularensis*) の 16S rDNA に対する特異的なプライマー対を検討し、これを用いた PCR 法による野兎病菌に対する特異的迅速診断法を確立すると共に、外膜蛋白を code する FopA 及び MMP に対する Multiplex PCR 法も確立した。更に、野兎病に対する免疫学診断法を確立するために、野兎病菌の全菌体に対する家兎抗血清を作成した。

A. 研究目的

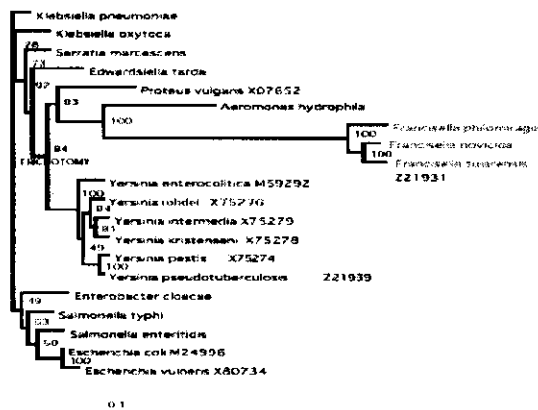
2001年にアメリカで起こった炭疽菌芽胞を使ったバイオ・テロにより、生物兵器による無差別攻撃が現実のものとなった。バイオ・テロに使用される病原体による感染症は希少かつ急性で、発生した場合には通常の医療機関並びに検査機関での検出・診断が困難である。

本研究では、野兎病菌によるバイオ・テロが発生した場合の環境及び患者検体からの迅速検出並びに診断法を確立して検査・診断マニュアルを作成し、その普及を目的とする。

野兎病菌は危険度3に属する菌で、分類学的には、Gamma Proteobacteria に区分され、腸内細菌と近縁関係にある (図1)。本菌は、第二次世界大戦中に日本の細菌兵器研究部隊が旧満州で扱っていた。その後、アメリカ軍によって、野兎病菌を噴霧する兵器の開発が進められた。1970年にアメリカ合衆国の生物兵器開発は中止されたが、旧ソビエト連邦は開発を続け、更に抗生物質やワクチンの効きに

くい野兎病菌株の生産を試みた。残念ながら、現在のところ、野兎病菌に対する検査・診断法はまだ確立されていない。

図1. *Francisella tularensis* の系統分類学的位置



野兎病は主として野生動物の感染症である。感受性のある動物は、ネズミ、野ネズミ、リス、ウサギ、野ウサギで、感染した動物から吸血昆虫 (ダニ、蚊、サシバエ等) によって動物やヒトに伝搬される。他の感染源としては、

野兎病菌で汚染された干草や水、野兎病で死亡した動物の死体及び感染している動物がある。野兎病菌は、水、土、死体及び皮の中で何週間も生存可能である。更に、10-50個の菌を皮膚に塗布したり吸引することで感染・発病する可能性がある。1966-1967年にスウェーデンで多数の農夫の発症が起こった際は、野積みの干草を移動させる作業中に混在していた本菌を吸引して発病しており、バイオ・テロによる本菌の噴霧の危険性が考えられる。

日本において、2001年と2002年の報告例はないが、北海道・東北・関東地方で多く見られ、冬期と晩春に発生が多い。病日の初期は特徴がなく、しばしば誤った診断が下される。初期症状は、悪寒、発熱、頭痛、気分不快で潜伏期は2-10日である。侵入門戸が粘膜だけでなく、皮膚からも侵入するのが本菌の特徴である。通常、侵入部位に潰瘍を形成し、リンパ行性に拡散する。野兎病は初発部位によって、潰瘍・リンパ節型、リンパ節型、目・リンパ節型、敗血症型、口・咽頭部型、胸膜・肺型に分類され、治療を行わないと肺炎、敗血症、髄膜炎を引き起こす。2002年にアメリカ合衆国のペット動物収容施設においてプレーリードッグの野兎病による大量感染死が発生し、プレーリードッグの輸入停止措置が取られた。

現在までに、野兎病に対する迅速診断法の報告はあるが、近縁種との交差が解消されておらず、更に日本では本菌に対する抗体検査は大原研究所で行われているのみで検査試薬も市販されておらず、その蔓延防止のためには迅速診断法の整備が急務である。

本年度は、野兎病菌 (*Francisella tularensis*) の16S rDNAに対する特異的なプライマー対を検討し、これを用いたPCR法による野兎病菌に対する特異的迅速診断法を確立すると共に、外膜蛋白をcodeするFopA及びMMPに対するMultiplex PCR法も確立した。更に、野兎病に対する免疫学診断法を確立するために、野兎病菌の全菌体に対する家兎抗血清を作成した。

B. 研究方法

1) 16S rDNA 遺伝子検出のための primer 設計：病原性がなくなった野兎病の病原体を使った生菌ワクチンが開発されているが、LPS や莢膜以外の詳細な病原因子は明らかにされていない。公開されている16S rDNA配列を基に *Francisella* 属の3菌種の配列を比較したところ、16S rDNA配列は *Francisella* 属の3菌種の間では殆ど同じで、3菌種を識別できる配列はデザイン出来なかった。そこで、3菌種に共通の配列で、他の属と識別出来ると予測される配列を選択して Primer を設計した。Primer 配列は以下の Accession No の配列を使用した：
F. tularensis (AF227314, AF227313, AF227312, AF14039, Z21932), *F. novicida* (L26084), *F. philomiragia* (Z21933)。
Forward primer: AGTAAACGCGTAGGAATCTGC
Reverse primer: CCAAGGCTATTAACCTTGAG
Amplicon = 356bp

2) 17kDa Major Membrane Protein (MMP), TUL4 遺伝子 (Accession No. M32059) に対する primer 配列：平成14年度に確立済み。

3) Outer Membrane Protein, FopA 遺伝子 (Accession No. AF097542) に対する Primer 配列：平成14年度に確立済み。

4) 上記 primers による PCR 法の検定に用いた templates：template には、加熱死菌体及び各菌株から抽出した whole cell DNA を用いた。加熱死菌は以下の菌株で作成した。なお、加熱死菌体は、PCR 反応前に更に 95°C で 15 分間の前処理を行った。

Francisella tularensis subsp. *tularensis* GTC 3P42 株

Yersinia pestis GTC 3P417 株

Escherichia coli MC1061 株

whole cell DNA は以下の株で調整した。

Francisella tularensis subsp. *tularensis* GTC 3P42 株

Francisella philomiragia GTC 3P424 株

Francisella novicida GTC 3P425 株

Yersinia enterocolitica GTC 127 株

Yersinia pseudotuberculosis GTC 118 株

Escherichia coli MC 1061 株

5) PCR 反応液の組成は Applied Biosystem 社の AmpliTaq の組成に従い調整し、primer は各 40 pmol を用いた。

6) 各 primer の annealing 温度：annealing 温度は全ての primer 共通で、50°C である。

7) PCR 反応は、94°C で 5 分、[94°C で 1 分、各 annealing 温度で 1 分、72°C で 1 分] を 30 cycle、最後に 72°C で 7 分反応させた。

8) PCR 産物の検定：PCR 産物は 2%アガロース・ゲル電気泳動を行い、その分子量を測定した。

9) *F.tularensis* 全菌体に対する家兎抗血清の作成：

- ① 抗原：*F. tularensis* GTC 3P423 株、0.3% Formaline 死菌
- ② 免疫量： $\sim 10^8$ cells/ a shot
- ③ 免疫スケジュール：1 週間隔で皮内に 6 回
- ④ 抗体価測定：全菌体を用いた ELISA における end point

C. 研究結果

1) 16S rDNA に対する特異 primer 対を用いた PCR：加熱死菌体を用いた場合、*F. tularensis* 及び *F. novicida* では 100 個菌体があれば検出可能であった。陰性コントロールの大腸菌及び *Y. pestis* では、 10^6 個菌体があっても陰性であった (図 2)。Whole cell DNA を用いた場合、*F. tularensis* では 10pg、*F. novicida* では 1pg の DNA がそれぞれあれば検出可能であった。*F. philomiragia*、および陰性コントロールの *Y. enterocolitica*、*Y. pseudotuberculosis* 及び *E. coli* では、それぞれ 5 μ g、3 μ g、2 μ g、及び 3 μ g の DNA を添加しても陰性であった (図 3)。

2) FopA 及び MMP に対する特異 Primers を用いた Multiplex-PCR：加熱死菌体を用いた場合、*F. tularensis* 及び *F. novicida* では 100 個菌体があれば検出可能であった。陰性コントロールの大腸菌及び *Y. pestis* では、 10^6 個菌体があっても陰性であった (図 4)。Whole cell DNA を用いた場合、*F. tularensis* 及び *F. novicida* では 10pg の DNA があれば検出可能であった。

図2. PCR detection of 16SrDNA (Bacterial cells)

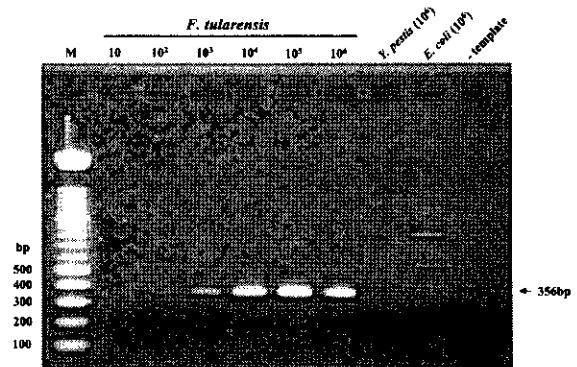


図3. PCR detection of 16SrDNA (genomic DNA)

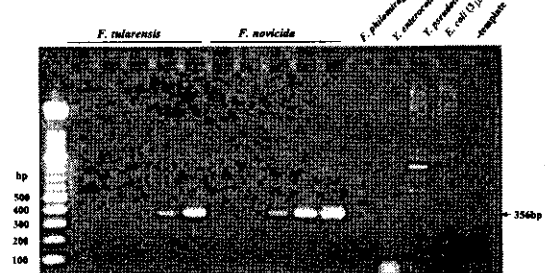


図4. PCR detection of FopA & MMP genes (Multiplex PCR) (Bacterial cells)

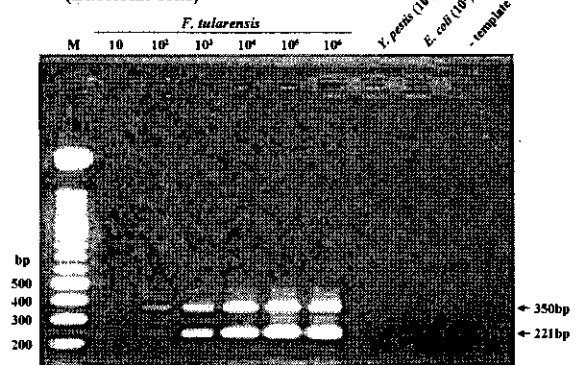
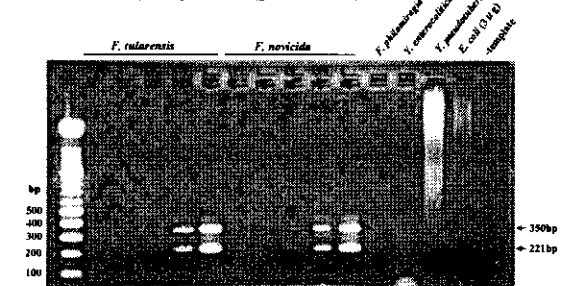


図5. PCR detection of FopA and MMP (Multiplex-PCR)(genomic DNA)



F. philomiragia、陰性コントロールの *Y. enterocolitica*、*Y. pseudotuberculosis* 及び *E. coli* では、それぞれ 5 μ g、3 μ g、2 μ g、及び 3 μ g の DNA を添加しても陰性であった (図 5)。

3) *F. tularensis* 全菌体に対する家兎抗血清の作成：得られた家兎血清は 2^{16} 倍希釈まで *F. tularensis* と有為に反応した。

D. 考 察

Francisella tularensis 16S rDNA 検出用に Primers を設計し、菌体並びに whole cell DNA で検討した。今回構築した 16S rDNA に対する Primers は *F. tularensis* 及び *F. novicida* に特異的であり、検出限界は菌体が 100 個、whole cell DNA は 10pg (*F. tularensis*) 並びに 1pg (*F. novicida*) であった。平成 14 年度に確立した PCR 法は、Primer に外膜蛋白を code する遺伝子の一部分を使用しているため、株による多型が予想される。今回構築した PCR 法で使用する Primers は 16S rDNA から設計しているため、株間による差異は非常に少ないと考えるが、今後、菌株を増やして検討する必要がある。

平成 14 年度に確立した外膜蛋白を code する 2 遺伝子 (FopA 及び MMP) に対する PCR 法を更に簡便にするために、両遺伝子を同時に検出できる Multiplex-PCR を試みた。両遺伝子に対する Primers の Annealing 温度は 50°C に統一しておいたので、FopA 及び MMP に対する 2 対の Primers を同時に使用して、その検出限界を検討した。その結果、Template として菌体あるいは Whole cell DNA のいずれを用いた場合も、検出限界はそれぞれの Primers 単独で PCR を行った場合と同じ感度を維持できた (菌体は 100 個、Whole cell DNA は 10pg)。以上の結果より、野兎病を疑う検体の場合、まず 16S rDNA に対する Primers を用いた PCR を行い、陽性検体に対して FopA 及び MMP に対する Primers を用いた Multiplex-PCR で確定すれば良い。

以上、平成 14 及び 15 年度の実験結果より、野兎病菌に対する遺伝学的迅速検出法 (PCR 法) は確立できた。しかし、この検出法を完成するためには確実な陽性コントロールが必要である。今回の一部の実験には *F. tularensis* の Whole cell DNA を用いたが、Whole cell DNA は、1) 凍結融解を繰り返すとニックが入る恐れがある、2) 4°C では長期保存ができない、3) *F. tularensis* からの Whole cell DNA の調整には P3

実験室が必要である、4) Whole cell DNA 調整に菌株を分与せねばならず、本菌の管理の問題 (本菌の拡散) が生ずる。このリスクを回避するため、平成 16 年度は確立した PCR 法で用いる、安全で管理が容易な陽性コントロールの作成を行う。即ち、今回確立した PCR 法で調整した DNA 断片を Cloning vector に挿入して、それらの塩基配列を確認する。これらの DNA 断片は、16S rDNA あるいは外膜蛋白 (FopA 及び MMP) をそれぞれ code する遺伝子の一部分のため、リスクはない。最終的に、全ての Primers と陽性コントロール (各 Recombinant plasmid DNA) に説明書を添付した検出キットを作成して 100 キットほど保存しておく。

診断のもう一つの重要な方法として抗体計測がある。患者の抗体の計測は大原研究所のような専門機関でなければ実施してもらえない現状では、我が国全体の正確な患者数の把握が困難である。大原研究所では全菌体を抗原とした抗体計測を行っているが、通常の検査室では抗原が市販されていないので実施できない。このような現状を改善するために、特異抗体計測あるいは迅速検出のための抗原の計測法を確立する事も今後の重要な課題と考える。今年度はこの目的のために *F. tularensis* 全菌体に対する家兎抗血清を作成した。作成した抗血清は、*F. tularensis* 全菌体を用いた ELISA 系で 2^{16} 倍希釈まで反応した。平成 16 年度は、野兎病に罹患したと考えられる野生動物の血清サンプルと共に全菌体を用いた ELISA を行い、この抗血清が陽性コントロールとして使用可能か否かを検証する。更に、塩基配列が公表されている野兎病菌の外膜蛋白 (FopA 及び MMP) の推定アミノ酸配列よりエピトープと考えられる領域を発現 vector に組み込み精製し、この抗血清を用いて野兎病菌特異抗原の決定を行い、抗原検出法の確立を目指す。

現在、我が国における野兎病の発症例は数年に 1 度程度で、菌株の入手が困難である。更に、レベル 3 の菌株を外国から収集するのは困難になっており国内の保有株を幅広く呼びかけて収集する必要がある。また、我が国

の安全性レベルでは、*F. tularensis* subsp. *tularensis* 以外の2つの亜種も *F. tularensis* 同等の危険度で取り扱われており、感染症研究所の規定を早急に改めて明確な区別をする必要がある。今後の課題として動物検疫及び生物兵器のリストからはずれると思われる *F. tularensis* の亜種の収集経路を確保すると共に、*F. tularensis* subsp. *tularensis* の野生株の収集を行い遺伝子多型の有無と Primers の有効性を株数を増やして実証する必要がある。

E. 結論

- 1) *F. tularensis* subsp. *tularensis* 検出に用いる PCR 用特異 primers (16S rDNA) に対する Primers を設計し、その特異性を証明した。
- 2) *F. tularensis* subsp. *tularensis* を更に簡便に検出するために、FopA 及び MMP 遺伝子検出用 Multiplex-PCR 系を確立した。
- 3) *F. tularensis* subsp. *tularensis* 全菌体に対する家兎抗血清を作成した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishitoya, S., S. Yamamoto, S. Kanamaru, H. Kurazono, T. Habuchi, O. Ogawa, A. Terai: Distribution of *afae* adhesins in *Escherichia coli* isolated from Japanese Urinary Tract Infection patients. *J. Urol.* 169: 1758-1761, 2003.
- 2) Kanamaru, S, H. Kurazono, S. Ishitoya, A. Terai, T. Habuchi, M. Nakano, O. Ogawa, S. Yamamoto: Distribution and genetic association of putative uropathogenic virulence factors, *iroN*, *iha*, *kpsMT*, *ompT*, and *usp* in *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections in Japan. *J. Urol.* 170: 2490-2493, 2003.
- 3) Ohmura-Hoshino, M., H. Soon-Tae, H. Kurazono, K. Igarashi, S. Yamasaki, Y.

Takeda: Genetic and immunological analysis of a novel variant of Shiga toxin 1 from bovine *Escherichia coli* strains and development of bead-ELISA to detect the variant toxin. *Microbiol. Immunol.* 47: 717-725, 2003.

- 4) Kurazono, H., M. Nakano, S. Yamamoto, O. Ogawa, K. Yuri, K. Nakata, M. Kimura, S.-I. Makino, G. B. Nair: Distribution of the *usp* gene in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from companion animals and correlation with serotypes and size-variations of the pathogenicity island. *Microbiol. Immunol.* 47: 797-802, 2003.
- 5) Panutdaporn, N., M. Chongsa-nguan, G. B. Nair, T. Ramamurthy, S. Yamasaki, U. Chaisri, P. Tongtawe, B. Eampokalarp, P. Tapchaisri, Y. Sakolvaree, H. Kurazono, W. B. Thein, H. Hayashi, Y. Takeda, W. Chaicumpa: Genotypes and phenotypes of Shiga toxin producing-*Escherichia coli* isolated from healthy cattle in Thailand. *J. Infect.* 48: 149-160, 2004.
- 6) Ishitoya, S., H. Kurazono, H. Nishiyama, E. Nakamura, T. Kamoto, T. Habuchi, A. Terai, S. Yamamoto: Verotoxin induces rapid elimination of human renal tumor xenografts in SCID mice. *J. Urol.* 171: 1309-1313, 2004.
- 7) Nakayama, M., M. Kimura, A. Wada, K. Yahiro, K.-I. Ogushi, T. Niidome, A. Fujisawa, D. Shirasaka, N. Aoyama, H. Kurazono, M. Noda, J. Moss, T. Hirayama: *Helicobacter pylori* VacA activates the p38/ATF-2-mediated signal pathway in AZ-521 cells. *J. Biol. Chem.* 279: 7024-7028, 2004.

IV. 臨床班

IV-I. 臨床班小括研究報告書

研究要旨 バイオテロに用いられる危険病原体によって惹起される感染症は、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。危険病原体による感染症について、その臨床像や治療法、さらに感染予防策や輸入感染症についても本年度に取りまとめ、マニュアルを作るためのたたき台を作成し、それぞれの疾患について提言をまとめた。マニュアル作製には工夫が必要なので作業班を設けて検討し、来年度中に完成させる予定である。

岩本 愛吉	東京大学医科学研究所	教授
山口 恵三	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。したがって、多くの第一線を担当する臨床医には経験がない。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のが現状である。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追加し、修正を行った。さらにSARS問題から感染予防策の重要性を再認

識し、また輸入感染症について盛り込む必要があると考えられたので追加検討した。

B. 研究方法

文献や出席した学会の情報をもとに情報収集を行い、臨床像、治療法等につき分担し、まとめた。各項目について提言をまとめ、報告書に追記した。

(倫理面への配慮)

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

ウイルス疾患（天然痘、エボラ出血熱などのウイルス性出血熱、ハンタウイルス感染症、狂犬病、ニパウイルス脳炎、ウエストナイルウイルス脳炎）、細菌疾患（炭疽、野兔病、鼻疽、類鼻疽）、真菌疾患（コクシディオイデス症、パラコクシシオイデス症等）、リケッチア・クラミジア疾患（Q熱、オーム病、恙虫病）、毒素（ボツリヌス毒素、リシン、カビ毒、フグ毒、麻痺性貝毒、ブドウ球菌腸毒素B、コノトキシン）などに関し、疫学、臨床像、治療法、予防法などについて文献や学会情報を用いて検索し、昨年度のたたき台を追記修正し改訂した。

ワクチンで予防可能な疾患、邦人の治療量に関する検討を行った。

さらに輸入感染症と感染症予防策についても検討した。

D. 考 察

以上、大規模なバイオテロに用いる生物兵器として最も重要なものは、炭疽菌と痘瘡ウイルスだと考えられているが、より幅広く危険病原体とその感染症について一般臨床医に情報提供することが必要である。マニュアル作製に当たっては、一般臨床医にもわかりやすく、簡便で利用しやすい方法を検討することが重要であり、冊子の体裁、CD-ROMでの配布を目的として内容の詳細について検討することが必要である。そのため、来年度早々から作業班を設け実質的に検討をはじめ、完成させていく。またインターネットでの紹介をWebsiteで行うように関連部署とも協議し、準備を進めていく予定である。

E. 結 論

バイオテロに使用される危険性のある危険病原体について、臨床症状、治療などにつき取りまとめた。来年度にこれをたたき台としてマニュアルを作成する。

F. 健康危険情報

該当しない。

G. 研究発表

1 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

各分担研究者の項を参照。

H. 知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

IV-Ⅱ. 臨床班分担研究報告書

1. ウイルス疾患

分担研究者 岩本 愛吉 東京大学医科学研究所教授

研究要旨 バイオテロに用いられる可能性のある病原体の種類は極めて多彩であり、特にウイルスによるものは非常に多い。米国疾病予防管理センター（CDC）による生物兵器カテゴリー分類においても、天然痘やウイルス性出血熱をはじめとして、さまざまなウイルス疾患が含まれている。しかし、これらのほとんどの疾患は日常臨床で遭遇することが極めて少なく、簡便で迅速な病原診断法や、確立した治療法がほとんどないというのが現状である。これらの問題点を改善するためには、バイオテロに関わる疾患の臨床的特徴を医療従事者に広く周知し、簡便な診断技術の開発を推進し、確立した治療法がなくても、過去の経験的治療や *in vitro* のデータなどを基にした治療プロトコルを作成することが必要だと考えられる。

A. 研究目的

バイオテロに用いられる可能性のあるウイルスは多彩で、そのほとんどは極めて稀でかつ重篤な疾病を引き起こす。すなわち、感染拡大防止と生命予後改善における臨床医の診断と治療に関する役割は大きい。すなわち、バイオテロ関連疾患の臨床診断、検査材料および検査方法の選択、治療法の選択について多くの医療従事者が正確な知識を得ておくことが大切である。本研究においては、最新のデータに基づいた、広く利用されることを目的とした臨床診断および治療マニュアルの作成を目指す。本年度は最終的なマニュアルを作成するにあたって、重要と思われることがらに関して提言をおこなった。

B. 研究方法

バイオテロに用いられる可能性のあるウイルス疾患につき、文献その他により情報収集をおこない、臨床的特徴や病原診断法、治療法などについてまとめた。

（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、倫理的な配慮を必要とする内容を含んでいない。

C. 研究結果

米国疾病予防管理センター（CDC）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て対策が図られている。優先度によってAからCの3つのカテゴリーに分けており、ウイルス疾患としては、カテゴリーAのなかには天然痘とウイルス性出血熱（エボラ出血熱、マールブルグ病、ラッサ熱、アルゼンチン出血熱）が、カテゴリーBのなかには脳炎（東部・西部・ベネズエラ馬脳炎）が、カテゴリーCのなかにはニパ脳炎、ハンタウイルス肺症候群、ダニ媒介性出血熱、ダニ脳炎、黄熱が含まれている。これらのCDC分類に含まれているウイルス疾患以外にも、昨年世界中を震撼させたSARSや、ウエストナイル熱、トリインフルエンザなど、いくつかのウイルスがバイオテロに利用される可能性はあると考えられる（表1）。

生物兵器カテゴリー分類(CDC分類・その他)

<p>カテゴリーA：最優先の病原体で、以下の理由から国の安全保障に影響を及ぼす。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 容易に人から人へ伝播される。 2. 高い死亡率で公衆衛生に大きなインパクトを与える。 3. 社会にパニックや混乱を起こすおそれがある。 4. 公衆衛生上、特別の準備を必要とする。 <p>天然痘、炭疽、ペスト、ボツリヌス中毒、野兔病、ウイルス性出血熱（エボラ出血熱、マールブルグ病、ラッサ熱、アルゼンチン出血熱）</p>
<p>カテゴリーB：第二優先度の病原体で以下の特徴。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 比較的容易に伝播される。 2. 中程度の発病率と低い死亡率。 3. CDCの診断能力の強化と疾病サーベイランスの増強を必要とする。 <p>Q熱、ブルセラ病、馬鼻疽、類鼻疽、脳炎（東部・西部ウマ脳炎など）、発疹チフス、Toxic症候群、オーム病、腸チフス、出血性大腸炎、コレラ、クリプトスポリジウム</p>
<p>カテゴリーC：第三の優先度で、以下の理由から将来、遺伝子操作で広範囲に散布可能な病原体になりうるもの。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 入手容易。 2. 生産と散布が容易。 3. 高い発病率と死亡率で衛生上大きなインパクトを与えうる。 <p>ニバ脳炎、ハンタウイルス肺症候群、ダニ媒介出血熱、ダニ脳炎、黄熱、多剤耐性結核</p>
<p>その他：ウエストナイル熱、狂犬病、SARS、トリインフルエンザ、etc</p>

表1.

しかし、これらのウイルス疾患は日常臨床において遭遇することが極めて少なく、特に我が国においてはこれまでに全く経験したことのない疾患がほとんどである。さらに、医師や看護師、学生などを対象にしたバイオテロの教育的レクチャーが日常的におこなわれている米国と異なって、我が国の医療従事者のバイオテロに対する知識は一般的には低いと思われる。従って、万一バイオテロが起こった場合に、最前線に対応することになる医療従事者がバイオテロ関連疾患と気づき、適切な対応がとれるための方策を早急にたてる必要がある。

そのためには、各バイオテロ関連疾患に関する詳細な最新の情報を提供することが非常に重要であるが、各々の疾患についてわかりやすいサマリーとしてまとめ、必要最低限の事項については一覧表などを作成して疾患の特徴を容易に把握できるような工夫を凝らしたマニュアルの作成が必要であると考えられる。

表2に、バイオテロに用いられる可能性のあ

る代表的なウイルス疾患に関する臨床的特徴のまとめを示す。潜伏期間や感染経路、ヒト-ヒト感染の有無、主症状、病原診断法、ワクチンの有無、治療法および予後について各疾患の概要を把握できる。

感染経路や感染様式を知ることは、院内などにおける最初の感染拡大防止に役立つ。バイオテロではないが、昨年流行したSARSを例にとってもアウトブレイクの中心が病院であり、飛沫および接触感染によってヒトからヒトに容易に感染することを念頭に置いて適切な感染防御策を講じていれば、感染拡大はかなり防げたと思われる。

症状については、臨床的特徴（例えば、天然痘の皮膚所見、SARSの胸部画像所見など）や臨床経過などについて疾患項目毎に詳細に記載する必要はあるが、ほとんどすべてのウイルス疾患においては発熱や頭痛などの非特異的な症状から始まることや、中心となる主症状がどのようなものかを把握することは大切である。一般検査所見に関しても同様である。

バイオテロに用いられる可能性のあるウイルス性疾患

疾患名	ウイルス(科)	潜伏期	感染経路	ヒト間感染	主症状	病原診断	ワクチン	治療	致死率
天然痘	天然痘(ポックス)	7~16日	飛沫・(接触・空気)	あり	発熱・頭痛・咽頭痛・3~4病日より発疹	PCR、抗原・抗体検出(ELISAなど)、ウイルス分離、簡易迅速診断キットなし	弱毒生	対症療法、感染初期のワクチン接種、シドフォビルの可能性	20~50% (variola major)
エボラ出血熱	エボラ(フィロ)	2~21日	接触・飛沫	あり	発熱・頭痛・咽頭痛・腹痛・消化管出血	同上	なし	対症療法	53~88%
マールブルグ病	マールブルグ(フィロ)	3~10日	接触	あり	発熱・嘔吐下痢・斑状発疹・粘膜出血	同上	なし	対症療法	23~25%
ラッサ熱	ラッサ(アレナ)	5~21日	接触・飛沫・マストミス咬傷	あり	発熱・関節痛・頭痛・咽頭痛・腹痛・下痢・消化管出血	同上	なし	リバビリン(発症6日以内・予防効果あり)	70~80% (リバビリン使用で数%)
ニバ脳炎	ニバ(パラミクソ)	7~21日	フタ接触・飛沫	なし	発熱・頭痛・異常行動・昏睡	同上	なし	対症療法	10~40%
ハンタウイルス肺症候群	ハンタウイルス属(ブニヤ)	10~14日	ネズミ飛沫・接触・咬傷	なし(可能性あり)	発熱・咳嗽・嘔吐下痢・呼吸困難	同上	なし	対症療法	約40%
ダニ媒介性脳炎	フラビウイルス属(フラビ)	7~14日	ダニ刺咬	なし	発熱・頭痛・痲痺・麻痺	同上	不活化	対症療法	1~5%
黄熱	黄熱(フラビ)	3~6日	蚊刺咬	なし	発熱・出血・腎障害・黄疸	同上	弱毒生	対症療法	約20%
ウエストナイル熱	ウエストナイル(フラビ)	3~15日	蚊刺咬	なし(移植感染あり)	発熱・発疹・リンパ節腫脹・痲痺・麻痺	同上	なし	対症療法	約1%
SARS	SARSコロナ(コロナ)	2~10日	飛沫・接触(空気)	あり	発熱・咳嗽・呼吸困難	同上	なし	対症療法、インターフェロンの可能性	約10%

表2.

各ウイルスの病原診断法に関しては、一般の施設においては実施できないものが多いので、どのような臨床検体を、どのようにして、どの施設に依頼すればよいかなどについてもまとめて記載する必要がある。また、今後は、特別な設備を必要とせず簡便におこなえる迅速病原診断キットの開発・普及が急務であると考えられる。

治療に関しても、ワクチンの有無やなんらかの治療法があるかどうかを把握することは重要である。ほとんどのウイルス疾患では有効な治療薬がなく対症療法をおこなうことになるが、天然痘やラッサ熱などではワクチンやリバビリンによる早期治療が奏功するといわれている。また、確立した治療法やワクチンがない疾患に関しても、文献的に考察をおこなって過去の経験的治療や*in vitro*のデータなどを基にした治療プロトコルを暫定的にでも作成しておくことは意義があると思われる。

D. 考察・結論

バイオテロに関連したウイルス疾患の、診断と治療に関する特徴をまとめると、1) 日常臨床において遭遇することが極めて少ない、2) 簡便で迅速な病原診断法がない、3) 急速に重篤な病態を取ることが多い、4) 確立した治療法がほとんどない、という点に絞られる。これらの問題点を考慮して、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について、以下の3つの提言をおこなった。

- (1) バイオテロに利用される可能性のある疾患の、臨床像や検査所見などについて医療従事者に周知させる。
- (2) より簡便で迅速な診断法の開発・普及につとめる。また、様々な原因微生物を同時に検出できるような検査法を考案する。
- (3) 確立した治療法がない場合でも、過去の経験的治療や*in vitro*のデータなどを基にした治療プロトコルを作成する。

E. 健康危険情報

特になし。

F. 研究発表

1. 論文発表

Fujii T, Nakamura T, Iwamoto A: Review article:
Current concepts in SARS treatment. J Infect
Chemother 10: 1-7, 2004.

2. 輸入感染症の発生状況

分担研究者 相楽 裕子 横浜市立市民病院感染症部部长

研究要旨 生物テロへの対策のひとつとして海外由来感染症の発生状況の把握を目的とした。急性下痢症、腸チフス、パラチフス、マラリアなど熱帯地方に多い疾患が多かったが、SARS 流行に伴い、呼吸器疾患が最多であった。感染症指定医療機関などの地域拠点病院に患者を集約することは患者側にとっては早期に適切な医療を受けられ、医療提供側にとっては症例を重ねることによって疾患に対する理解を深めることができるため、両者に利点がある。SARS 対策で行われたように、当該患者発生の際には地域拠点病院に紹介する体制は危険な感染症対策上も有用であると思われる。

A. 研究目的

生物テロは海外での前触れに引き続き発生する可能性が高い。生物テロへの対策のひとつとして海外由来感染症の発生状況の把握を目的とした。

B. 研究方法

2003 年に当院を受診した海外渡航者 254 名について疾患と患者背景について検討した。下痢を主症状とした例 111 例、発熱（動物刺咬症を含む）を主症状とした例 143 例、両者重複 1 例であった。チフス性疾患（腸チフス・パラチフス）8 例は熱性疾患であるが、腸管系病原体を同時に保有することがあるため、両項目に入れて検討した。2003 年 3～6 月に SARS が流行し、当院は対応医療機関に指定され、関連患者が受診したため、SARS については別途検討した。個人を特定できる情報は含まれていないため、倫理面への配慮は不要と判断した。

C. 研究結果

1. 下痢症

合計 119 例について検討した。男 86, 女 33, 平均 32.7 歳であった。渡航期間は 14 日以内が 69%を占めた。検出病原体は腸管病原性大腸菌 15, *Campylobacter jejuni* 8, サルモネラ属 6, 赤痢菌 5, その他の細菌 10, ランブル鞭毛虫 10, その他の原虫 4, 寄生虫 2, チフス菌 2, パラチフス A 菌 6 であった。細菌単独検出 37 例では 43%が 7 日以内, 原虫・寄生虫例 13 例では 85%, チフス性疾患 8 例では 75%が 15 日以上であった。推定感染国・地域はインド・インド亜大陸 30, タイ 19, インドネシア 15, 中国 13, その他のアジア 23, アフリカ 11 などで, アジアが 84%を占めた。

2. 熱性疾患（動物・昆虫刺咬症を含む）

143 例について検討した。男 104, 女 39, 平均 35 歳であった。診断名は呼吸器感染症 74 (かぜ症候群・上気道炎 51, 肺炎 14, 気管支炎 4, その他 5), 動物・ダニ刺咬症 11 (動物 10, ダニ 1), マラリア 9 (熱帯熱 7, 三日熱, 四日熱各 1), 腸チフス・パラチフス 8 (腸チフス 2,

パラチフス 6), 皮膚疾患 5, デング熱 3, 肝炎 2 などで, 呼吸器疾患が 52% を占めた. 推定感染国・地域は中国 52, インド亜大陸 11, その他のアジア 62, アフリカ 14 などであり, 36% が中国であった.

3. SARS 関連疾患 (表 1, 2)

57 例について検討した. 男 38, 女 19, 平均 37 歳, 日本国籍 47, 外国籍 10 であった. 推定感染国・地域は中国 36, ベトナム 3, インド 3, その他 10, 国内 5 であり, 63% が中国であった. 最終診断はかぜ症候群・上気道炎 33, 肺炎 8, 気管支炎 3, サルモネラ腸炎 2 などであった. 入院 11 例, うち可能性例は 1, 疑い例 3 例であった. 受診例以外の 109 件の電話対応を行った. 主な内容は伝播地域からの帰国者で, 無症状であるが検査を希望したもの 29, 同じく診断書を希望したもの 15, 同じく症状はあるが定義に合致しないもの 27 であった.

D. 考 察

下痢症については, 細菌単独検出例では渡航期間 7 日以内が多く, 原虫・寄生虫検出例とチフス性疾患では渡航期間が 15 日以上の場合が多かった. 推定感染国・地域ではアジアが 84% を占めていた. 渡航期間が長くなると共に現地の生活にとけ込む傾向があるためと推測される.

熱性疾患 (動物・昆虫刺咬症を含む) では, 呼吸器疾患が 52%, 推定感染国・地域では中国が 36% を占め, 前年と大きな違いがみられた. 呼吸器疾患は従来 25% 前後であったが, 2003 年には 52% を占めていた. この傾向は 2003 年 3-6 月に SARS が流行し, 当院は対応医療機関に指定され, 関連患者が受診したためである. 次にマラリア, デング熱等の熱帯病, チフス性疾患と動物刺咬後の狂犬病発病予防のワクチン接種など発展途上国からの事例が多かった. ほかに, 海外での感染症情報によりウエストナイル熱やライム病の検査を希望する事例もあり, 感染症に対して関心が高いこと

が伺われた.

SARS 関連受診者の最終診断はかぜ症候群をはじめとする呼吸器疾患が 79% を占めたが, 水痘やサルモネラ腸炎等の熱性疾患が含まれていた. 可能性例は定義を満たしていたが, 疑い例 3 例のうち定義を満たしていたのは 1 例のみであった. 電話対応事例の主な内容は伝播地域からの帰国者で無症状であるが検査や診断書を希望する例が多かった. 症状はあるが定義に合致しない例も多かった. これらの事例では他院での受診を説明したが, 受入れ体制が十分でなく結局は受診する例が多かった.

E. 結 論

SARS 診療ばかりでなく熱帯病診療においても一般医療機関では対応に不馴れであるという理由で感染症指定医療機関に紹介してることが多い. 患者側にとっては早期に適切な医療を受けられ, 医療提供側にとっては症例を重ねることによって疾患に対する理解を深めることができるため, 極端な場合を除いて両者に利点がある. SARS 対策で行われたように, 当該患者発生の際には地域拠点病院に紹介する体制は危険な感染症対策上も有用であると思われる.

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 相楽裕子: パネルディスカッション 21 世紀における感染症対策—1 類, 2 類感染症の現状と対策. 第 26 回日本医学会総会, 2003.4
- 2) 足立拓也, 坂本光男, 相楽裕子: 当院における輸入感染症の臨床的検討. 第 77 回日本感染症学会総会, 2003.4

表1 SARS 関連受診者状況

2003年3～6月			
推定感染地		最終診断	
中国	36	かぜ症候群・上気道炎	33
ベトナム	3	肺炎	8
インド	3	気管支炎	3
米国	3	インフルエンザ	1
シンガポール	2	サルモネラ腸炎	2
韓国	2	水痘	1
その他	3	その他の感染症	3
国内	5	無症状	6

表2 SARS に関する電話相談

2003年4～5月				
項目	定義該 当受診	定義非該 当受診	電話相談 のみ	合 計
件数	3	22	155	180

主な内容

伝播確認地域から帰国, 無症状検査希望	29
伝播確認地域から帰国, 診断書希望	15
伝播確認地域から帰国, 有症状受診希望	11
非伝播確認地域から帰国, 有症状受診希望	16

3. 真菌疾患

分担研究者 河野 茂 長崎大学医学部第二内科教授

研究協力者 泉川 公一、宮崎 義継（長崎大学医学部第二内科）

研究要旨 真菌感染症の中で最もバイオテロリズムに使用される可能性の高い病原真菌である *Coccidioides immitis* に関する知見を昨年報告した。しかし、そのほかの地域流行型二形成真菌による感染症は集団発生することを考慮すると、これらはバイオテロに使用される可能性があり対策が必要と考えられる。提言として、パラコキシジオイデス症、プラストミセス症およびヒストプラズマ症をバイオテロマニュアルに加えるべき対象疾患として、に関する情報収集を行い疾患の対処法についてまとめた。

A. パラコキシジオイデス症

Paracoccidioides brasiliensis 真菌症

パラコキシジオイデス症は *Paracoccidioides brasiliensis* (以下、*P. brasiliensis*) による真菌症で、南アメリカにおける全身性真菌症として最も重要な感染症で、成人男性に慢性でかつ進行性に進む感染症である。本菌は *coccidioides* 同様、2つの形態をとる二形性真菌である。ヒトへの感染門戸はいまだ不明であるが、原発巣は肺であることが多く吸入による感染であると考えられている(1)。疫学的に、本菌は南アメリカ、特にブラジル、アルゼンチンに多く分布し、米国、ヨーロッパ、アジアでは少数の感染例が報告されているものの、ほぼすべての患者が *P. brasiliensis* の浸淫地域での居住歴がある。本邦においては、これまでに17例の報告があり圧倒的に男性での発症が多い(2)。本邦に限らず、本菌の浸淫地域でも男性の発症率が優位に高い理由は、女性ホルモンの *estrogen* が低感染性の胞子型から感染性を有する菌糸型への変化を阻害するためと考えられている(3)。また、本菌は長い期間、ヒト体内に潜伏することが可能で、宿主の

免疫、おもに細胞性免疫の低下により発症してくる。なかには、浸淫地域を離れてから30年以上も経ってから発症する例もある(1)。

【*Paracoccidioides brasiliensis* 真菌症の臨床像】

本菌による感染症は多彩な病態をとる。self-limitedな経過を辿る症例もあるが、しばしば重篤でかつ進行性のものもある。おもな感染巣は、肺、粘膜、皮膚、リンパ節などであり、肺病変のある場合は、労作時息切れ、治療抵抗性の咳、膿性痰、胸痛などを認める。粘膜病変はおもに口腔内に認められ痛みを伴う潰瘍性病変を認める。皮膚病変は多彩であるが、粘膜病変と同様に潰瘍性病変が出現し下肢により多く認められるのが一般的である。頸部や縦隔のリンパ節の腫脹も認められることがある。また、予後については若年層と成人では異なり、若年層に比べて成人のほうがより予後はよい。

【*Paracoccidioides brasiliensis* 真菌症の診断】

本菌による浸淫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く、本邦においては浸淫地域への渡航歴を聞き逃さないことが重要である。本菌は感染組織内では球状の酵母様真菌として存在しており多極性に発芽するため、顕微鏡下では船の操舵輪のような特徴的な外観となる。また、病変部位からの臨床材料(痰、滲出物、膿など)の直接 KOH 染色での診断率は高く約 93%に達するとの報告もあり、安価で非常に優れた診断方法である。血清学的診断では特異 IgG、IgM 抗体の証明で診断される。培養検査は、最低でも 6 週間が必要となり実際的でなく、本菌抗原に対する遅延型皮膚反応を利用したスキンテストも感度、特異度がともに低い。

【*Paracoccidioides brasiliensis* 真菌症の治療】

抗真菌剤としては、amphotericin B のほか、itraconazole、fluconazole などのイミダゾール系薬も奏功する。ただ治療期間については、十分なコンセンサスは得られておらず、長時間の治療が必要な場合もある。また、治療しても再発の可能性が高い。

【*Paracoccidioides brasiliensis* の参考文献】

1. Paracoccidioidomycosis: Case report and review. Manns, B. J., Baylis, B. W., Urbanski, J. J. et al. Clin Infect Dis 1996. 23: 1026-1032.
2. Imported mycoses: an update. Miyaji M and Kamei K. J infect chemother 2003. 9:107-113.
3. Hormonal influences in the host interplay with *Paracoccidioides brasiliensis*. In: Vanden Bosche H, Stevens, D.A., Odds, F. S., eds. Host-fungus interplay. Proceeding of the Fifth Symposium on Topics in

Mycology. Bethesda, Md: National Foundation for Infectious Diseases; 1997. 125-133.

B. プラストミセス症

Blastomyces dermatitidis 真菌症

プラストミセス症は *Blastomyces dermatitidis* (以下、*B. dermatitidis*) による真菌症で、米国中-南部と西部中央、カナダにほぼ限局され、パラコキシジオイデス症同様、成人男性が罹患しやすい比較的まれな感染症である。米国では、散发例はもとより局地的な流行例として発症する例もある。本菌は土壌や木の中に棲息する二形性真菌で、ヒトへの感染門戸は一般的に肺であるが(1)、実験室内感染や、犬の咬傷などで原発性に皮膚に感染を起し皮膚プラストミセス症を呈する場合もある。さらに肺から播種性に骨や消化管にも感染しうる。組織学的には感染部位に肉芽性変化をきたすのが特徴である。予後は、肺外病変を伴い急速に進行する例では治療無効で死亡率も 60%を超える。

【*Blastomyces dermatitidis* 真菌症の臨床像】

多彩な臨床像を呈するが、好発部位は、肺、皮膚、骨で、病型としては急性型ならびに慢性・再燃型に分類される。急性肺型では、約半数は不顕性感染をきたし、症状がある場合は非特異的なインフルエンザ様症状を呈することが多い(2)。胸部 X 線上も特異的所見は少なく、肺葉あるいは segmental に浸潤影をきたすことがある。皮膚病変は他の病変を伴わず単独で発症することが多く(3)、扁平上皮ガンと鑑別の必要な verrucous 型と潰瘍型の二型にわかれ、慢性に経過を示し、口腔粘膜にも同様の所見が見られることがある。骨病変は、おもに椎骨、肋骨などにみられ、骨溶解変化を示す(4)。そのほか、腎、前

立腺、副睪丸などといった泌尿生殖器や副腎の病変も認められる。中枢神経系や小腸への感染は稀である。特殊な感染例として、15歳以下の小児への感染も2-10%程度認められ、成人男性と同様の臨床経過をとるが、治療抵抗性の傾向にあるとされる。また、AIDS患者や臓器移植後の免疫不全患者におけるプラストミセス症も少数ではあるが報告があり(5)、死亡率が30-40%と高率であること、再燃する例が多いことなどが特徴である。

【*Blastomyces dermatitidis* 真菌症の診断】

臨床所見として特徴的なものはないために真菌学的な診断が必須となる。肺、皮膚、骨病変などからの臨床検体より、顕微鏡学的に *B. dermatitidis* の酵母を証明することが確実である。KOHによる染色が勧められているが、無染色でも認められることが多く、厚い細胞壁をもつ5から30 μ mほどの比較的大きな球菌で幅の広い単極性の発芽を認める。診断率の向上のために気管支鏡をもちいて検体を採取することも推奨されている。さらに病変部位の組織病理学に肉芽腫性変化をきたしてくれば本症の可能性は高い。

【*Blastomyces dermatitidis* 真菌症の治療】

抗真菌剤としては、amphotericin Bのほか、itraconazole、fluconazoleなどのアゾール系薬も有効である。self-limitedな臨床経過を示す例も少なくなかったために抗真菌剤の使用については明確なコンセンサスがなかったが、無治療症例を長期にわたり観察した結果、後年、粟粒型の肺病変を呈してくる症例もあり、現在では原則的に全例、抗真菌剤で治療することになっている。肺外病変の有無と、それぞれにおける重症度に応じて使用する抗真菌剤を変更

して使用する。基本的な治療方針は、重症型には状況の許す限り amphotericin B を使用し、軽症から中等症には itraconazole、fluconazole を使用する。治療期間は、アゾール系抗真菌薬は月単位、amphotericin B は週単位と比較的長期にわたり使用する。治療後の再発率が高いために十分なフォローアップが必要である。

【*Blastomyces dermatitidis*の参考文献】

1. Blastomycosis. Shwartz, J. and Baum, G.L. Am J Clin Pathol 1951. 21: 999-1029.
2. Epidemiologic aspects of blastomycosis, the enigmatic systemic mycosis. Klein, B. S., Vergeront, J. M. et al. Semin Respir Infect. 1986. 1:29-39.
3. Cutaneous blastomycosis. Mercurio, M. G., Elewski, B. E. Cutis 1992. 50: 422-424.
4. Orthopaedic manifestations of blastomycosis. MacDonalad, P.B., Black, G. B. and MacKenzie, R. J Bone Joint Surg 1990. 72: 860-864.
5. Blastomycosis in immunosuppressed patients. Pappas, P. G., Threlkeld, M. G., and Bedsole, G. D., Medicine (Baltimore) 1993. 72: 311-325.

C. ヒストプラズマ症

Histoplasma capsulatum (以下、*H. capsulatum*)は米国オハイオ州やミシシッピ川沿岸における発症が最も多い(1)。*H. capsulatum*は気温 22~29 $^{\circ}$ C、湿度67~87%程度の気候が生育に適しており、わが国における自然環境中での発育は可能と考えられる。従来わが国においては輸入感染症と理解されていたが、輸入例のみならず国内での感染の可能性が指摘されるように