

なっている(2)。また地表から20cm程度の土壌中に生息しているため、工事などにより感染機会が増加する可能性がある。また、鳥類の糞により散布されることも知られており、鳥類や蝙蝠の糞が多い場所からの分離頻度が高い。環境中では菌糸型で存在しているが人体で病原真菌として観察されるときには酵母型を示す。

「感染経路と病原性」 胞子を経気道的に吸入し肺胞に到達する。細胞表面のCD11/CD18に結合し好中球とマクロファージに貪食され、この後に細胞内で胞子から酵母に転換すると考えられる。さらに、肺末梢からリンパに入り全身のリンパ節や臓器に播種する。細胞内増殖菌であることから、貪食細胞の多い細網内皮系の肝臓や脾臓などの臓器に播種する頻度が頻度が高い。

#### 【ヒストプラズマ症の病型と症状】

1. 急性肺ヒストプラズマ症. 初期病巣は肺に形成されるが90%以上は無症候性あるいは感冒様症状のため見逃されるものと推定されており、一部の暴露菌量が多い症例や病原性が高い菌株の感染例が、1~3週間の潜伏期を経て急性肺感染症として発症する。2歳以下の小児や老人、免疫抑制状態の成人は顕性化しやすい。40℃以上の発熱や頭痛、乾性咳嗽が一般的な症状であり、小児のアウトブレイクでは前胸部痛を訴える場合が多いが(3)、胸水は一般にみられない。多くの場合症状は10日前後で軽快するが、暴露菌量が多い場合には数週間持続する。ほかに、関節痛や結節性紅斑が女性の患者でみられることがある。胸部X線上は肺門リンパ節の腫大のほかは、肺野の陰影に関しては一般の市中肺炎と区別できない。また、5%程度に急性心外膜炎を合併するため心拡大の有無も確認すべきである。陳急性病変では石灰化を認める。肺病変が消失せずに年余をかけて腫瘤を形成する場合がある。病歴があり腫瘤の中心部に石灰化

を有する。

2. 播種性ヒストプラズマ症 (progressive disseminated histoplasmosis : PDH) 基本的に全ての肺ヒストプラズマ症がPDHとなりうる。インディアナポリスにおけるアウトブレイクでは8%がPDHに進展している(4)。PDHには急性型と亜急性型、慢性型があるが、主として小児にみられる急性型PDHがバイオテロリズムとしては重要である。血液悪性疾患やAIDSなどの免疫不全宿主におこる場合が重症度が高く、主な症状は肝脾腫やリンパ節腫脹、熱、体重減少であるが、黄疸の頻度は高くない。骨髓機能も低下し、貧血や白血球減少、血小板減少などが80~90%でみられる。脳髄膜炎や脳症などの中枢神経系障害が最大20%の患者に認められる(5)。で急性肺ヒストプラズマ症から進行した場合、適切な抗真菌薬が投与されなければ、ほぼ全例がDICや消化管出血、二次性敗血症などのため死亡する。

3. 眼ヒストプラズマ症・眼病変ではブドウ膜炎と脈絡膜炎が一般的であり萎縮性のscarが観察される。scar周辺にはリンパ球浸潤がみられるが酵母が証明されることは少ない。

#### 【ヒストプラズマ症の診断】

検鏡には他の真菌同様、HE染色よりPASやGrocott染色が優れている。分離培養はbarin-heart infusion agarを用いる。30℃で6週まで培養するが、多くは1週間以内に陽性となる。喀痰からの分離率は10~15%と高くないが肺空洞を形成する場合には最大60%で検出される。

*H. capsulatum*多糖抗原のELISAによる検出や尿中抗原検出が臨床診断の主流である。skin testが疫学調査目的に行われるが、患者の臨床診断には有用でない。

#### 【ヒストプラズマ症の治療】

PDHの場合、速やかにAMPH-B（アムホテリシンB）注を開始すべきで0.7～1.0mg/kg/日を目標とし、25mg/body/日で開始する。症状が改善すればITCZ（イトラコナゾール）400mg/日にスイッチ可能であるが6ヶ月間は治療を継続する。HIV患者では生涯に渡ってITCZの投与が必要である。FLCZ200～400mg/日の有効性も報告されている（6）。

#### 参考文献】

1. Edwards LB, Acquaviva SA, Livesay VT, et al. An atlas of sensitivity to tuberculin, PPD-B, and histoplasmin in the United States. *Ann Rev Respir Dis.* 99:1-111. 1969
2. Sharmin S, Ohori A, Sano A et al. *Histoplasma capsulatum* variety *duboisii* isolated in Japan from an HIV-infected Ugandan patient. *日本医真菌学雑誌*;44(4):299-306. 2003
3. Wergin WP. Outbreak of histoplasmosis associated with the 1970 Earth Day activities. *Am J Med.* ;54:333-342.1973
4. Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: Clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* ;69:361-374. 1990
5. Wheat LJ, Batteiger BE, Sathapatayavongs B. *Histoplasma capsulatum* infections of the central nervous system: A clinical review. *Medicine (Baltimore).* ;69:244-260. 1990
6. McKinsey DS, Kauffman CA, Pappas PG, et al. Fluconazole therapy for histoplasmosis. *Clin Infect Dis* ;23:996-1001.1996

## 4. 細菌疾患

分担研究者 山口 恵三 東邦大学医学部微生物学講座教授  
研究協力者 松本 哲哉 東邦大学医学部微生物学講座

研究要旨 本研究班の平成14年度の事業内容として、炭疽、ペスト、野兎病、鼻疽（類鼻疽）、ボツリヌスを対象として、各病原体別に臨床診断および治療マニュアルを作成した。本年度はそれを受けてマニュアルの完成に向けて提言をまとめた。本マニュアルは感染症の専門医のみならず、一般の臨床医や看護師、臨床検査技師等も利用が可能になるよう、より広い視野から記述する必要がある。その一方で、簡潔に要点だけをまとめたサマリーを追加することにより要点のみが容易に把握可能となり、緊急性を要する事態にも対応できるようなマニュアルを目指すべきであると考えられた。

### A. 研究目的

近年世界各地で多発しているテロの影響を受けて、日本国内においてもその脅威が増していると言える、中でもバイオテロは、アメリカ国内で炭疽菌が混入した郵便物を送付する事件が発生し、メディアや政府機関のみならず一般の国民も対象となったことから、誰にでも起こりうるものとして受けとめられるようになった。日本国内でも炭疽菌を装って郵便物を送りつける事件が多発し、炭疽菌を始めとするバイオテロに対して、その予防、診断、および治療に向けた対策が急務とされたことから、今回バイオテロの診断および治療マニュアルを作成することを目的とした。

### B. 研究方法

平成14年度に、バイオテロに利用可能な病原体の中で細菌に分類される炭疽、ペスト、野兎病、鼻疽（類鼻疽）、ボツリヌスについて、各病原体別に臨床診断および治療マニュアルを作成した。本年度はそれを受けてマニュアルの完成に向けて提言をまとめた。

### C. 研究結果

昨年度のマニュアルでは各種病原体ごとに、1) 病原体の特徴、2) 疫学、3) 臨床症状、4) 診断、5) 治療、6) 患者の隔離や汚染器材等の管理、7) 感染症法における取り扱い、8) 予防、

および参考文献の各項目別にそれぞれ解説をまとめたが、本年度はあらたに炭疽を例として、1ページで診断および治療を簡潔にまとめたサマリーのページを作成した。

今後、最終的なマニュアル作成に向けて検討すべき点、およびその解決策として以下のような点が挙げられる。

- 1) 過去の知見が少ないために適応とされる抗菌薬が限定されている → 日本国内で有効性が期待できる抗菌薬を含めて選別すべきである。
- 2) 投与方法が日本人の現状に合っていない → 日本人の PK/PD に見合った抗菌薬の投与方法に修正すべきである。
- 3) 対象となる病原体が特殊な菌であるため、検査法が確立していない → 本研究班において確立された診断法の導入を図り、一方で自動機器、検査キット等の使用を含めて、日本国内の臨床検査の現状に則した検査法を提案する必要がある。
- 4) 緊急性を要する事態にも対応できるようなマニュアルを目指すべき → 簡潔に要点だけをまとめたサマリーを追加すべきである。
- 5) 各分担者によって書式の統一性がとれていない → 一定のフォーマットに沿った記載を目指すべきである。

#### D. 考 察

本マニュアルは感染症の専門医のみならず、一般の臨床医や看護師、臨床検査技師等も利用が可能になるよう、より広い視野から記述する必要がある。その一方で、簡潔に要点だけをまとめたサマリーを追加することにより、緊急性を要する事態にも対応できるようなマニュアルを目指すべきであると考えられた。

サマリーのページに関しては、例として提案した形式をさらに他の班員にも検討して頂き、修正を加えて最終的な了解が得られれば、統一したフォーマットに従ってマニュアルを作成するのが望ましいと考えられる。

また今後、さらに情報を収集し、よりの確な対応が可能なマニュアルの作成を目指して改訂を行っていく必要があると思われる。

#### E. 結 論

バイオテロに利用可能な病原体の中で、細菌感染症を対象として臨床診断および治療マニュアルを作成し、その改良すべき点を含めて提言をまとめた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Tateda K, Ishii Y, Horikawa M, Matsumoto T, Miyairi S, Pechere JC, Standiford TJ, Ishiguro M, Yamaguchi K. The *Pseudomonas aeruginosa* autoinducer N-3-oxododecanoyl homoserine lactone accelerates apoptosis in macrophages and neutrophils. *Infect Immun.* 2003 71:5785-5793.
- 2) Ibuka AS, Ishii Y, Galleni M, Ishiguro M, Yamaguchi K, Frere JM, Matsuzawa H, Sakai H. Crystal structure of extended-spectrum beta-lactamase Toho-1: insights into the molecular mechanism for catalytic reaction and substrate specificity expansion. *Biochemistry.* 2003 42:10634-10643.
- 3) Alba J, Bauvois C, Ishii Y, Galleni M, Masuda K, Ishiguro M, Ito M, Frere JM, Yamaguchi K. A detailed kinetic study of Mox-1, a plasmid-encoded class C beta-lactamase. *FEMS Microbiol Lett.* 2003 225:183-188.
- 4) Tateda K, Deng JC, Moore TA, Newstead MW, Paine R 3rd, Kobayashi N, Yamaguchi K, Standiford TJ. Hyperoxia mediates acute lung injury and increased lethality in murine *Legionella pneumoniae*: the role of apoptosis. *J Immunol.* 2003 170:4209-4216.
- 5) Murakami H, Goto M, Ono E, Sawabe E, Iwata M, Okuzumi K, Yamaguchi K, Takahashi T. Isolation of *Helicobacter cinaedi* from blood of an immunocompromised patient in Japan. *J Infect Chemother.* 2003 9:344-347.
- 6) Mitsuyama J, Kizawa K, Minami S, Watanabe Y, Yamaguchi K. Evaluation of antimicrobial agents using an experimental pulmonary superinfection model with *Aspergillus fumigatus* and *Pseudomonas aeruginosa* in leukopenic mice. *J Infect Chemother.* 2003 9:144-150.
- 7) Uchida K, Aoike N, Yoshida K, Koya A, Takai Y, Tateda K, Yamaguchi K. A case of *Legionella pneumophila* pneumonia complicated by miliary tuberculosis. *Respirology.* 2003 8:249-251.

## 5. ワクチン

分担研究者 吉開泰信 九州大学生体防御医学研究所

研究要旨 炭疽菌と天然痘に対するワクチンの問題点と最近の知見を概説した。

### I 天然痘ワクチン

天然痘はポックスウイルス科オルトポックス属に属し、細胞質内で増殖しうる DNA ウィルスである。現在、米国とロシアの最高度安全実験施設で保管されている。天然痘ワクチンは 1796 年 Edward Jenner の牛痘接種法がはじまりである。ワクチニアウィルスを用いて弱毒生ウィルスワクチンとして、他の生ワクチンと同様に、中和抗体、ヘルパー CD4T 細胞、および細胞傷害性 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。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。天然痘ワクチンによって 1978 年のソマリアの症例を最後に天然痘は世界から根絶された。米国では 1972 年、日本では 1976 年にワクチン接種が廃止されている。

#### 1. 問題点

##### (1) 副作用

米国では New York City Board of Health (NYBH) 株を使用された。1968 年の報告では 100 万人当たり事故的接種 529。全身性ワクチニア 241、種痘性湿疹 38、種痘後脳炎、脳症 12、進行性種痘疹 1.5、死亡 1.5 であった。日本では WHO 標準株であるリスター株が使用された。1973 年では 100 万人当たり、種痘後脳炎、脳症 20 例、死亡 10 例であった。米国では NYBH 株由来の弱毒ワクチン Dryvax が 2003 年に 34,541 人に投与され、事故的接種 28、種痘性湿疹 9 であったが、種痘後脳炎、脳症、進行性種痘疹、死亡などの重症副作用は認められなかった。日本ではウサギ腎細胞で増殖した神経病原性を欠く LC16m8 株を使用した 1974 年

の 8.544 例では事故的接種 9、全身性ワクチニア 8、種痘性湿疹 1 の報告があるものの種痘後脳炎、脳症、進行性種痘疹、死亡などの重症副作用は認められなかった。

副作用の対策としてはアトピー性皮膚炎や免疫不全症のある者など不適当な接種対象者を選別することと、より副作用の少ないワクチン株を樹立することである。米国では Dyrax 株をさらにブランクローニングによってさらに副作用の少ない弱毒生ワクチンの開発が行われている。また日本では親株と LC16m8 株のゲノム構造を比較することによって病原因子を同定する試みがなされている。将来的には特定の遺伝子的人為的突然変異による弱毒生ワクチンの開発が期待される。一方、サブユニットワクチンや DNA ワクチンの開発が望まれるが、防御抗原の同定、効果と持続性など解決すべき問題が多い。

##### (2) 免疫記憶はいつまで有効か、また頻回の接種が必要か

一般的には 1 回の接種で 3 年から 5 年しか続かないと考えられおり、10 年以上続くと言う報告は天然痘ウィルスの再暴露によって免疫が常に活性化されたためであると考えられていた。しかし、再暴露がなくともワクチン投与 20 年以上でも致死率は非接種群の 50% に対して 7% にとどまることが報告されている。また効果的で持続する防御免疫を誘導するために頻回接種は必要であると考えられていた。最近、Hammlund et al. は 306 名のワクチン接種者の末梢血中の中和抗体を測定したところ、中和抗体は一回の接種で再暴露なくとも 75 年以上持続できることを報告している。一方、ウィル

ス特異的CD4T細胞およびCD8T細胞数は8-15年で半減することがあきらかとなった。CD4T細胞よりもCD8T細胞の減少が早いことがわかった。

## II 炭疽菌ワクチン

炭疽菌はグラム陽性、好気性ないし通性嫌気性芽胞形成桿菌で莢膜を有する。芽胞で数十年土壌に生存できる。炭疽菌感染症は皮膚炭疽（芽胞－皮膚から侵入－悪性膿疱（20%致死率））、肺炭疽（芽胞吸入-肺泡マクロファージ食胞内で栄養型－毒素産生－出血、壊死（95-100%致死率））、腸炭疽（芽胞摂取－腸管－下痢（20-60%致死率））に分けられる。このなかで生物兵器との関連で最も重要なのは肺炭疽である。病原性には防御抗原（PA:Protective Antigen）、浮腫因子（EF:edema factor）、致死因子（LF:lethal factor）の3種が関与している。PAは細胞の受容体に結合し、フリリンというプロテアーゼにより切断され、7量体を形成する。この7量体にEFとLFが結合して細胞内にとりこまれ、EFはadenylate cyclase活性で浮腫を誘導し、LFはzinc proteaseでMAPKK活性を阻害することでアポトーシスを誘導する。ヒト用の炭疽ワクチンは米国ではBio Port社がAVA（anthrax vaccine adsorbed）またはBio Thraxを製造している。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、防御免疫を獲得するためには、長期に渡り、3-6回の接種が必要であり、発赤、腫脹などの副作用の発生頻度が高い。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EFとLFに結合するドメイン1a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) Breman JG, Arita I, Fenner F. Preventing the return of smallpox. *N. Engl. J. Med.* 348:463-6. 2003
- 2) Hanna W, Baxby D. Studies in smallpox and vaccination. 1913. *Rev Med Virol.* 12:201-9, 2002
- 3) Mack T., Smallpox in Europe, 1950-1971, *J. Infect. Dis.* 125:161-169.
- 4) Nyerges et al. Development of vaccination immunity in hospital personnel revaccinated at three-year intervals. *Acta Microbiol. Acad.Sci.Hung* 19:63-68,1972,
- 5) el-Ad,B., et al. The persistence of neutralizing antibodies after revaccination against small pox. *J.Infect.Dis.*161:446-448,1990.
- 6) Hammarlund E. et al. Duration of antiviral immunity after smallpox vaccination.. *Nat.Med.*9:1131-1137,2003
- 7) Weltzin R. et al. clonal vaccinia virus growth in cell culture as a new small pox vaccine. *Nat. Med.* 9:1125-1130, 2003.
- 8) Leppa SH et al. Development of an improved vaccine for anthrax *J.Clin Inv.* 110, 141 2002.
- 9) Puziss M et al. Large scale production of protective antigen of bacillus anthracis in anaerobic cultures. *Appl. Micorbiol.* 11: 330, 1963
- 10) Maynard J.A. et al. protection against anthrax toxin by recombinant antibody fragments correlates with antigen affinity *Nat.Biotechnol.*20:597,2002
- 11) Starnbach MN , Collier RJ. Anthrax delivers a lethal blow to host immunity *Nat. Med.* 9:996-997. 2003