

2004-00629A

厚生労働科学研究補助金

新興再興感染症研究事業

ヒブ・リオ・バルネフィカスによる重篤な経口感染症に関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 山本 茂貴

国立医薬品食品衛生研究所 食品衛生管理部

平成17（2005）年3月

厚生労働科学研究費補助金
新興再興感染症研究事業

ヒパリオ・バルニフィカスによる重篤な経口感染症に関する研究

研究班員

主任研究者	山本茂貴	国立医薬品食品衛生研究所
分担研究者	渡辺治雄	国立感染症研究所
	田村和満	国立感染症研究所
	小野友道	熊本大学
研究協力者	荒川英二	国立感染症研究所
	森田昌知	国立感染症研究所
	井上雄二	熊本大学
	大澤朗	神戸大学
	山本達男	新潟大学
	宮坂次郎	熊本県保健環境科学研究所
	八尋俊輔	熊本県保健環境科学研究所
	荒平雄二	熊本県保健環境科学研究所
	甲木和子	熊本県保健環境科学研究所
	福島博	島根県保健環境科学研究所
	竹田義弘	広島県保健環境センター
	松田花子	広島県保健環境センター
	小川博美	広島県保健環境センター
	齋藤紀行	宮城県保健環境センター
	山田わか	宮城県保健環境センター
	渡邊節	宮城県保健環境センター
	小林妙子	宮城県保健環境センター
	川野みち	宮城県保健環境センター
	田村広子	宮城県保健環境センター
	三品道子	宮城県保健環境センター
	菅原直子	宮城県保健環境センター
	佐藤由美	宮城県保健環境センター
	畠山敬	宮城県保健環境センター
	谷津壽郎	宮城県保健環境センター
	秋山和夫	宮城県保健環境センター
	川向和雄	宮城県保健環境センター
	小川正之	川崎市衛生研究所
	岡田京子	川崎市衛生研究所
	須藤始代	川崎市衛生研究所
	小嶋由香	川崎市衛生研究所
	本間幸子	川崎市衛生研究所
	赤城英則	川崎市衛生研究所
	黒木俊郎	神奈川県衛生研究所
	鈴木理恵子	神奈川県衛生研究所
	石原ともえ	神奈川県衛生研究所
	三宅芳枝	神奈川県衛生研究所

目 次

I. 総括研究報告書

- ビブリオ・バルニフィカスによる重篤な経口感染症に関する研究 ----- 1
主任研究者 山本茂貴

II. 分担・協力研究報告書

1. ビブリオ・バルニフィカスによる重篤な経口感染症に関する研究、臨床研究 ----- 7
分担研究者 小野友道
(資料) ビブリオ・バルニフィカス感染症に関する警告書
分担研究者 小野友道
研究協力者 井上雄二
2. *V. vulnificus* の検出法の検討及び魚貝類や環境中の汚染度の検討 ----- 27
平成16年度の実態調査で分離された *V. vulnificus* の O 群型別成績
分担研究者 田村和満、研究協力者 森田昌知、荒川英二
3. 熊本県内の *Vibrio vulnificus* について ----- 31
研究協力者 宮坂次郎、八尋俊輔、荒平雄二、甲木和子
4. 島根県における市販アサリおよび海水浴場における *Vibrio vulnificus* 汚染調査 ----- 49
研究協力者 福島 博
5. 広島湾の海水およびアサリからの *Vibrio vulnificus* の検出状況 ----- 63
研究協力者 竹田義弘、松田花子、小川博美
6. ビブリオ・バルニフィカスに関する研究 ----- 75
研究協力者 齋藤紀行、山田わか、渡邊節、小林妙子、川野みち
田村広子、三品道子、菅原直子、佐藤由美、畠山敬
谷津壽郎、秋山和夫、川向和雄
7. ヒト・魚介類および環境などにおける *Vibrio vulnificus* の汚染実態調査 ----- 91
研究協力者 小川正之、岡田京子、須藤始代、小嶋由香
本間幸子、赤城英則、田村和満
8. 魚介類および環境における *Vibrio vulnificus* の定量的解析に関する研究 ----- 103
研究協力者 黒木俊郎、鈴木理恵子、石原ともえ、三宅芳枝
9. *Vibrio vulnificus* の患者株と環境株の遺伝型の比較 ----- 117
分担研究者 渡辺治雄
研究協力者 荒川英二
10. *Vibrio vulnificus* 臨床分離株に特異的な遺伝子の検索 ----- 131
分担研究者 渡辺治雄
研究協力者 大澤 朗
11. *Vibrio vulnificus* の病原性と化学療法 ----- 147
分担研究者 山本茂貴
研究協力者 山本達男

平成16年度厚生労働科学研究費補助金（新興再興感染症研究事業）
総括研究報告書

ビブリオ・バルニフィカスによる重篤な経口感染症に関する研究

主任研究者 山本 茂貴 国立医薬品食品衛生研究所

研究要旨

*Vibrio vulnificus*による重篤な感染症防止対策のための基礎的知見の収集と防止対策を検討する目的で研究し、以下の結果を得た。

1. 臨床的対応：Vv感染症の警告書と診断・治療ガイドラインを作成し、全国約1000施設に配布した。

2. 細菌学的対応：1) 全国5カ所（宮城、神奈川、広島、島根、熊本）における定点海域を5月から10月にかけて調査し、海泥では5～9月に、海砂では6～8月に、海水では6～9月に分離された。海水温度は20℃以上で分離された。貝類（アサリ、アオヤギ）は同様の時期に分離された。汽水域のエビ、あなご、すずきからも分離された。食中毒検体を調査したがVvは分離されなかった。2) アサリを $10^3 \sim 10^6$ Vv添加海水中に20時間浸漬後、滅菌海水中に保存、1, 2, 3, 5日後の菌数を観察した。5℃および15℃保存のいずれも菌数はそれぞれ1%、3%に減少した。3) O1からO16の血清型がすべて分離されたが、特にO1, O4, O6が多く分離された。4) 病原性に関係すると考えられる遺伝子の保持状況を、患者由来株、環境由来株について、PFGE法やPCR-RFLP法を用いて解析した。PFGE法による解析で異なる年代、地域からの患者由来株間で類似のパターンが観察されたが、環境由来株には患者由来株と類似のパターンを示すものが見いだせなかった。PCR-RFLP法では*viuB*遺伝子を含めたシデロフォア産生に関わる遺伝子群について患者株間と環境由来株間で比較したところ、患者株において類似したRFLPパターンが確認された。5) マウスを用いた病原性評価法を開発した。

分担研究者

小野友道 熊本大学医学部
田村和満 国立感染症研究所
渡辺治雄 国立感染症研究所

A.研究目的

ビブリオ・バルニフィカス (*Vibrio vulnificus*; Vv) は、創傷感染による血疱を伴う皮膚炎や敗血症を引き起こす。一方、Vvが経口感染した場合には、一般健康人では軽度の胃腸炎を起こす程度であるが、肝臓に慢性肝炎、肝硬変等の基礎疾患があ

る場合には敗血症に陥りその半数以上は死亡する重篤な感染を引き起こす事が知られている。しかしながら、Vv感染症は届出感染症ではないため、その実態はほとんど知られていない。また、その診断・治療法について救急医療の現場で適応できるマニュアルが整備されていない。細菌学的にも環境中や魚介類での分布状態、病原因子と肝疾患の有無による重症化の機構について不明な点が多く残されている。そこで平成16年度はVvによる重篤な感染症防止対策のための基礎的知見の収集と防止対策を検

討する目的で研究した。

B. 研究方法

1. 臨床的対応：平成 15 年度の研究によって得られたビブリオ・バルニフィカス感染

症患者 107 人についての個別は検査データおよび臨床像を収集した。71 施設中、57 施設より回答を得た。その回答結果および文献資料、実際に経験した症例を基に以下の診断と治療のガイドラインを作成した。

2. 細菌学的対応：1) Vv の魚介類および環境中の汚染実態調査本年度も 5ヶ所の衛生研究所の協力のもとに 5 月～10 月の期間実態調査をおこなった。2) Vv の血清学的研究：O1 から O16 までの血清型について患者由来および環境由来について検討した。3) *V. vulnificus* のヒト由来株に特異的遺伝子の検討：病原性遺伝子についてシデロフォア産生遺伝子である *viuB* 遺伝子について検討した。また、PFGE法で患者株及び環境由来株を解析した。

C. 研究結果

1. 臨床的対応：ビブリオ・バルニフィカス感染症の初発症状で最も多いのは発熱と疼痛であった。皮疹は多彩で、紅斑、紫斑、水疱、血疱、潰瘍などが混在し、また短い時間で皮疹が変化するのが特徴であった。基礎疾患としては、肝硬変を含めた肝機能障害の患者が 84 例中 69 例 (82.1%) を占め、肝硬変の患者が 50 例 (59.5%) で、内 9 例 (10.7%) が肝癌を有する患者であった。その他の合併症としては糖尿病を有する患者が 11 例 (13.1%) であった。以前の調査で報告したように、肝硬変の患者、特に肝癌を合併する患者でのビブリオ・バルニフィカス感染症発症リスクは高いものと考えられる。

今回の調査ではその発症状況より、外傷

より発症した創傷型の患者が 15 例確認された。殆どの患者が複数の抗生剤の投与による治療を受けており、89 例中 30 例、約 34% の患者がミノサイクリンの投与を受けていた。最も目立った抗生剤の投与法はイミペネム、パニペネム、メロペネムのカルバペネム系抗生剤とミノサイクリンの併用療法であり、一部、クリンダマイシンの投与併用も行われていた。

2. 細菌学的対応：1) アサリ、ハマグリ、カキ、アオヤギなどの二枚貝、汽水域に生息するエビ、アナゴやスズキから Vv が分離された。海泥では 5 月から、海水では 20℃ を超える 6 月から 9 月に分離された。食中毒検体から Vv の分離を試みたが分離されなかった。2) Vv の血清学的研究：O1 から O16 までの血清型が患者由来および環境由来のいずれかで観察された。その中でも O1, O4, O6 が多く分離された。

3) *V. vulnificus* のヒト由来株に特異的遺伝子の検討：病原性遺伝子についてシデロフォア産生遺伝子である *viuB* 遺伝子について検討したところ RFLP パターンが患者株間で類似しているものが確認された。また、PFGE法での解析でも患者株間で類似のパターンが観察されたが、環境由来株では類似のパターンが観察されなかった。

4) VVFP 法の開発：ICR マウスの footpad に *V. vulnificus* (患者株) を接種すると、3 時間前後で浮腫が、6 時間までに壊死が観察され、12～18 時間目に全匹が死亡した。白血球数の減少、HT 値の上昇、血中 Fe 値の上昇、血中菌数の上昇、CPK 値の上昇が確認され、死亡直前の 12 時間目の肝臓にはアポトーシス誘導が確認された。患者株と環境株の病原性：VVFP 法で検討した結果、患者株では 12～18 時間目に全匹が死亡したが、環境株で保存株の場合には壊死発生とマウスの死亡は全く観察されなかった。しかしながら、新鮮分離の環境株を使

った場合には、患者同様の死亡が観察される例があった。

D. 考察

平成 15 年度の全国調査、その後の追跡調査によって 5 年間に 107 例のビブリオ・バルニフィカス感染症を確認した。平成 16 年度は確認できた症例についての個別データを集積し、それを基に診断と治療マニュアルを作成し、アンケートに協力いただいた全国の約 1000 の病院に対して配布する。

ビブリオ・バルニフィカス感染症の診断においては皮疹が最も重要である。今回の調査では消化器型以外の症例では殆どが皮疹を認めている。ちなみに、初診時の皮疹面積の評価が可能であった 41 症例についての検討では体表面積の 10 % を超える皮疹があった敗血症型 22 症例中、救命できたのは 2 例のみであった。病気の正確上、血液培養や創部培養の結果を待つて抗生物質を投与するのでは手遅れになる可能性が高い。そのため、臨床所見によってビブリオ・バルニフィカス感染症を疑った場合には可及的速やかに抗生物質を投与することが肝要である。

我々は、皮疹を以下の 4 型に分類した。つまり、紅斑型、紫斑型、水疱・血疱型、壊死型である。勿論、病期によって紅斑→紫斑→水疱→壊死と進行していくので、全ての病型をとる症例も少なくない。紅斑型：殆どの症例が紅斑、腫脹で発症している。紫斑型：紅斑と混在することが殆どであるが、早期に静脈系に血栓や塞栓を形成し、広い範囲にリンパ肝炎様の紫斑を認めることがある。水疱・血疱型：ビブリオ・バルニフィカス感染症に最も特徴的な皮疹の 1 つである。鑑別を要する A 群溶連菌や *Aeromonas* 属の壊死性筋膜炎では水疱を認めることは殆どない。ガス壊疽の場合には水疱、膿疱を認めるが、独特の腐敗臭に

よって鑑別が可能である。特に、敗血症を起こして、菌が全身に散布される時には原発創から離れた部位に張満性水疱を認めることがある。また、この水疱内容液から高率に *Vibrio vulnificus* を培養できる。潰瘍型：紅斑や紫斑の中心部に組織壊死、潰瘍を形成することがある。

施設によって抗生物質の選択法は異なっていたが、70 % 以上の症例で 2 剤以上の多剤併用療法を受けていた。抗生物質の違いによる臨床効果の判断には至らないが、*in vitro* において *Vibrio vulnificus* に感受性が高いとされているセフトリアキソン (CTRX) を使用した例は一例しかなかった。また、環境株では耐性菌が目立つホスホマイシン (FOM) を使用された例が 4 例あった。これらは、*Vibrio vulnificus* に対する認知度の低さによるものではないかと考えている。最も多く行われているのが、カルバペネム系抗生剤とミノサイクリンの併用である。これは、皮膚への移行性が良好で、腎排泄のカルバペネムへの期待が大きいことと、海外論文の中にミノマイシンが効果的であるとするものが多いためではないかと思われる。我々も、第一選択はカルバペネム+ミノサイクリンの治療である。

今回の研究によって 46 % の患者がデブリドメンや下肢切断術の手術を受けていたことが分かった。生命予後は手術を行わなかった方が良好であったが、これは、手術の適応になる患者に重症の患者が多いためと推察される。ビブリオ・バルニフィカス感染症の手術の適応については様々な意見があり、統一された見解はないのが実情である。しかしながら、皮疹が限局された範囲に止まっている場合や外傷型の場合には積極的に手術療法を考慮する必要があると考えている。その他の補助療法としては、免疫グロブリンや持続的血液濾過透析

(CHDF)療法を行った症例が確認できた。我々も、重症の患者に対してはどちらの治療も考慮している。しかし、共に高価な治療法であり、その適応を厳密に判断する必要があると考えている。

ビブリオ・バルニフィカス感染症は急激に病変が拡大し、予後不良の疾患である。ただし、菌自体は殆どの抗生物質に高感受性を示す。従って、診断と治療が早い時期であれば、かなりの患者を救命できる可能性がある。以下に2004年度に熊本で発生した2例の経過を示す。

症例1

58歳男性。既往歴：アルコール性肝障害。病歴：2004年6月15日夜にコノシロの刺身を食べた。6月17日朝、玄関先で倒れていたところを隣人が発見し、近医へ搬送した。受診時に下肢に紅斑を認めたので、湿布のみを行い帰宅した。6月18日に再診し、下肢の腫脹と発熱が見られたので、救急病院へ搬送し、熊本大学病院へ転送を試みるも血圧低下のために断念した。抗生物質(IPM,MINO)を投与されるも、6月19日に永眠される。

症例2

66歳男性。既往歴：B型肝炎、糖尿病。病歴：2004年9月19日の夜にアジとブリの刺身を食べた。20日21時頃に発熱した。21日朝に下肢の腫脹に気付き、救急病院を受診した。直ちに、抗生物質(IPM,MINO)の投与を行い、ヘリコプターにて熊本大学病院へ搬送した。13時に熊本大学病院ICUへ入室。以後、抗生物質投与にて回復し、1ヵ月後に退院となった。この2症例については、同じ地域に居住しており、受診した救急病院も同じである。症例1では、魚の生食より48時間以上、発症から、24時間以上を経て抗生物質を投与されている。それに対して、症例2では魚の生食より36時間、発症より12

時間で抗生物質の投与を受けている。基礎疾患の重軽によってビブリオ・バルニフィカス感染症では予後が大きく異なるが、この2症例では症例2の方が、ウイルス性肝炎と糖尿病を有しており、また年齢的にも8歳年長であった。同じ医師(内科医)が診察しているが、症例1受診時にはビブリオ・バルニフィカス感染症に関して、全く認知していなかった。しかしながら、症例2については、初診時よりビブリオ・バルニフィカス感染症を疑い、緊急ヘリの出動を要請している。このことから医師のビブリオ・バルニフィカス感染症に対する認知度を向上させることが、救命率を上げるために、是非とも必要であると考えている。

E.結論

ビブリオ・バルニフィカス感染症の診断・治療について最も重要なことは早期診断・早期治療である。菌の爆発的な増殖力(ダブルリングタイム7分)より、抗生剤投与が1～2時間遅れることが致命的な結果に結びつく疾患である。そこで、診察した医師が早期に診断して、適切な処置をとる必要がある。しかしながら、救急医を含めた一般の医師においては、ビブリオ・バルニフィカス感染症に対する認知度が低いのが現実である。ビブリオ・バルニフィカス感染症の発生は九州に多く、特に有明海沿岸に集中している印象がある。気候や環境から考えて、この結果は納得いくものである。しかしながら、類似の地域は全国的にはめずらしくないと考えられる。例えば、山陰の宍道湖、中海周囲は、夏季の海水温は20℃を超え、塩分濃度も1%以下の汽水域である。実際、海水調査においては、高率に*vibrio vulnificus*が確認されている。しかしながら、臨床研究において、1999年から2003年までに島根県や鳥取県では

その発生が確認できなかった。これは、実際に発生した患者が、診断されないままに治療され、亡くなっている可能性があるのではないかと考えられる。全国的な規模での海水調査がされていないので、*vibrio vulnificus* の分布については不明な点が多いが、夏季には全国の海岸で *vibrio vulnificus* が増殖している可能性が高く、潜在的な患者数は相当数に上るのではないと思われる。これを、是正するためには、皮膚科、救急だけではなく、家庭医も含めた広い範囲の医師に対するビブリオ・バルニフィカス感染症の認知が重要と考えられる。

F.健康危険情報

肝臓に基礎疾患のある人は海水温が 20℃以上の海域からとれた魚貝類の生食をしないこと

G.研究発表

学会発表

1. 井上雄二、福島聡、木下順弘、小野友道 *Vibrio Vulnificus* 感染症の全国的サーベイランスについて第 102 回日本皮膚科学会総会、2004 年 4 月 16 日～18 日、京都
2. 井上雄二、福島聡、木下順弘、小野友道 日本における *vibrio vulnificus* 感染症の発生状況について—1999～2003 年の全国アンケート調査を中心に—第 38 回腸炎ビブリオシンポジウム、2004 年 11 月 18 日～19 日、岡山
3. 井上雄二¹、宮坂次郎²、甲木和子²、古垣斉拡³、小野友道¹ 12 月の奄美大島で発生した *vibrio vulnificus* 感染症と思われる一例日本皮膚科学会第 40 回沖縄地方会、2005 年 2 月 19～20 日、那覇
4. 井上雄二 壊死性筋膜炎の早期診断と

治療 第 103 回日本皮膚科学会総会「緊急性皮膚疾患についてのシンポジウム」2005 年 4 月 22～24 日、横浜

論文発表

1. 小野友道、*vibrio vulnificus* 感染症—肝硬変患者は夏、生の魚介類は避ける—、Medical Practice 21 巻 7 号
2. Yuji Inoue, Tamano Matui and Tomomichi Ono, An outbreak of *Vibrio Vulnificus* Infection in Kumamoto, Japan, 2001 Archives of Dermatology Vol 140 No 7, 888-889, 2004
3. 井上雄二、三宅大我、藤澤明彦、宮坂次郎、甲木和子、小野友道 外傷性 *vibrio vulnificus* 感染症 皮膚病診療 Vol. 26, No.10, 1289-1292, 2004
4. 井上雄二 *Vibrio vulnificus* 感染症 infection and technology Vol 3 15-16, 2004
5. *Vibrio vulnificus* 感染症の診断と治療マニュアル (印刷中)
6. Yuji Inoue¹, Jiro Miyasaka², Kazuko Katuki², Narihiro Furugaki³, Tomomichi Ono¹
A case of suspected *vibrio vulnificus* infection in the winter season (JD 投稿中)

H.知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

厚生労働科学研究費補助金

平成16年度厚生労働科学研究費新興再興感染症研究事業、分担研究報告書
ビブリオ・バルニフィカスによる重篤な経口感染症に関する研究、臨床研究

ビブリオ・バルニフィカス感染症についての診断ガイドライン作成について
分担研究 小野友道 熊本大学副学長

研究要旨

平成14年度の研究において、学会発表および論文発表のあった、ビブリオ・バルニフィカス感染症の症例を検討した。さらに、平成15年度研究において、1999年から2003年までの5年間に於けるビブリオ・バルニフィカス感染症のサーベイランスを行った。調査によって、5年間に107例のビブリオ・バルニフィカス感染症の発生を確認した。そこで、個別の症例についてのデータを収集し、その結果を基に、ビブリオ・バルニフィカス感染症についての診断と治療のガイドラインを作成した。なお、同ガイドラインについては今回の研究に回答いただいた全国に約1000施設に配布する。

A. 研究目的

平成15年度研究により、全国22都道府県においてビブリオ・バルニフィカス感染症の発生が確認された。その発生分布は比較的限られ、日本海側での発生は新潟県での一例のみであった。また、この症例が今回の調査の北限発生でもあった。しかしながら、過去の報告では東北地方や北海道においてもビブリオ・バルニフィカス感染症の発生が認められる。同症の発生地域が限局される要因としては、菌の分布の差による所と考えられる。さらに、医師の同症に対する認知度の低さもその1つと考えられる。実際、岡部らの報告（平成14年度報告）によれば、救急医を対象とした調査においてビブリオ・バルニフィカス感染症に対する認知度は15.7%であったとしている。その他の診療科に対する同様の調査はないが、内科医を初めてした医師の認知度はさらに低いのではないかと予想される。ビブリオ・バルニフィカス感染症はその症状が特異的で、治療の開始時期が予後を左右する疾患である。そのため、医師が認知しているかどうかによって患者の救命率は大きく異なる。そこで、我々は、過去の症例報告、臨床所見、サーベイランスの資料も基に、ビブリオ・バルニフィカス感染症についての診断と治療ガイドラインを作成し、全国の総合病院へ配布し、認知度を向上させることを目的とした。

B. 研究方法

平成15年度の研究によって得られたビブリオ・バルニフィカス感染症患者107人についての個別は検査データおよび臨床像を収集した。依頼した病院は以下の71病院である。

病院名	
N T T 東日本関東病院	財団法人健和会 大手町病院
旭中央病院	社会保険大牟田天領病院
北里大学医学部附属病院	周東総合病院
京都市立病院	昭和大学医学部附属病院
京都府立医科大学附属病院	上五島病院
熊本大学医学部附属病院	上天草総合病院
社会保険船橋中央病院	新潟市民病院
東芝病院	新古賀病院
日本赤十字社和歌山医療センター	神鋼会（医療法人社団） 神鋼病院
福岡大学医学部附属病院	吹田市民病院
福岡徳洲会病院	千鳥橋病院
阿南共栄病院	千葉県救急医療センター
愛知医科大学附属病院	千葉市立海浜病院
愛媛大学医学部附属病院	泉川病院
医療法人清和会 長田病院	倉敷市立児島市民病院
横浜市立市民病院	倉敷中央病院
岡山市立市民病院	袋井市立袋井市民病院
岡山赤十字病院	代々木病院
下関市立中央病院	大分大学医学部附属病院
加茂病院	中国労災病院
近森病院	長門総合病院
熊本労災病院	天草中央総合病院
公立玉名中央病院	天理よろづ相談所病院
公立八女総合病院	東京都立大久保病院
広島赤十字・原爆病院	東京都立墨東病院
高知赤十字病院	徳島県立中央病院
高島病院	徳島市民病院
高邦会高木病院	日本鋼管病院
国立嬉野病院	日本大学駿河台病院
国立大分病院	八代市立病院
国立病院長崎医療センター	八代総合病院
国立療養所大牟田病院	八木病院
佐賀大学医学部附属病院	飯塚病院
佐野厚生総合病院	豊橋市民病院

済生会熊本病院	和歌山県立医科大学附属病院
済生会松阪総合病院	

C. 研究結果

71 施設中、57 施設より回答を得た。その回答結果および文献資料、実際に経験した症例を基に以下の診断と治療のガイドラインを作成した。

【臨床像】

ビブリオ・バルニフィカス感染症の初発症状で最も多いのは発熱と疼痛である。発疹と回答した例は一例しかなかったが、病院を受診する場合には殆どの患者に皮疹が認められる。その皮疹は多彩で、紅斑、紫斑、水疱、血疱、潰瘍などが混在し、また短い時間で皮疹が変化するのもビブリオ・バルニフィカス感染症の特徴である。

初発症状	症状	人数
	発熱	41
	疼痛	39
	腹痛、下痢、嘔吐	19
	ショック	1
	意識障害	2
	頭痛	1
	吐血	1
	手のふるえ	1
	発疹	1
	自宅で倒れていた	1
	その他	3

我々は、多彩な皮疹を以下の 4 型に分類した。

- ① 紅斑型 (図 1、2)
- ② 紫斑型 (図 3)
- ③ 水疱・血疱型 (図 4、5)
- ④ 潰瘍型 (図 6)

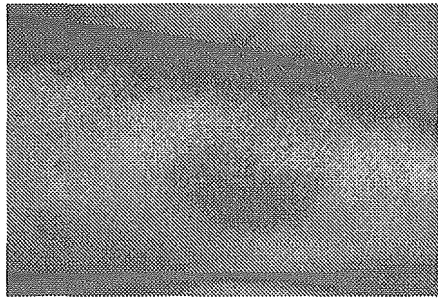


図 1

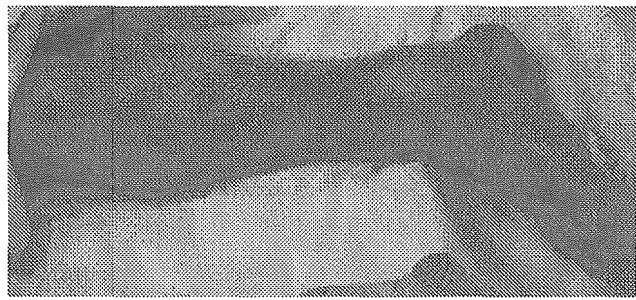


図 2

- ① 紅斑型：境界が不明瞭な紅斑で、中心部には浸潤を触れる場合が多く、同心円状に拡大することがある。紅斑の中心には紫斑が混在し、一見、的状に見えることもある。殆どのビブリオ・バルニフィカス感染症の患者では紅斑を認める。

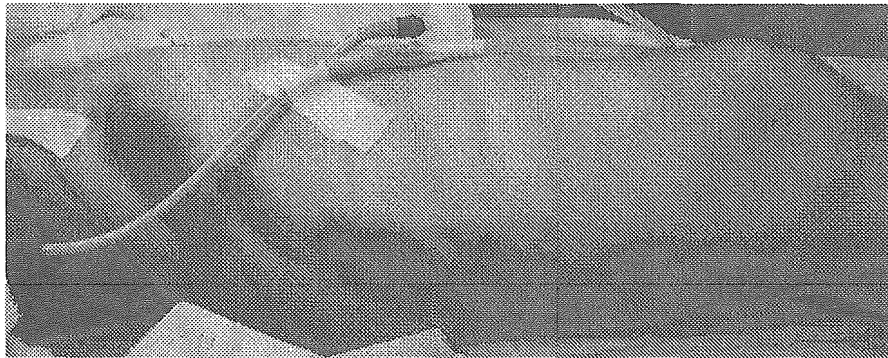


図 3

- ② 紫斑型：紅斑と合併するが、大腿部に、伏在静脈やリンパ管の走行に一致した線状の紫斑を認めることがある。この場合には大小伏在静脈の塞栓を合併している可能性が高い。

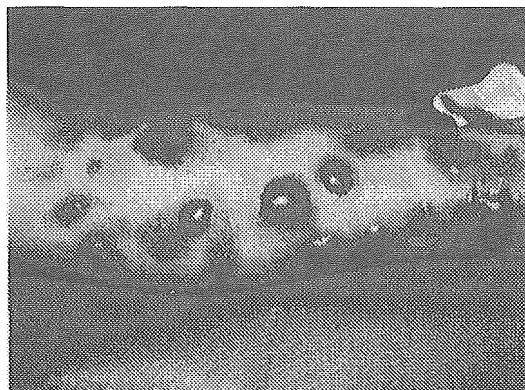


図 4



図 5

- ③ 水疱・血疱型：紅斑上に水疱、血疱を伴うことがある。これは、ビブリオ・バルニフィカス感染症の最も特徴的な皮疹であり、他の劇症型細菌感染症ではほとんど見られない症状である。敗血症を起こして、全身に播種する場合には、四肢に境界明瞭な水疱を認

めることがある。この水疱内容液から高率に *vibrio vulnificus* を培養できる。

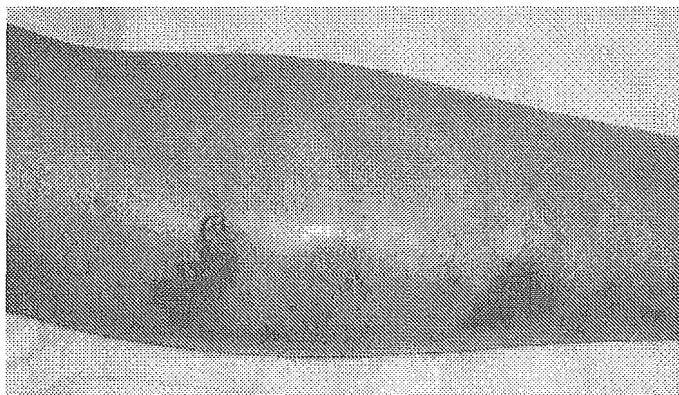


図 6

- ④ 潰瘍型：紅斑や紫斑上には壊死巣が多く認められるが、境界明瞭な孤立性の壊死を認めることもある。

これらの病変が混在し、また病期によって移行・進行するが、初発症状は紅斑型で、全身に拡大する過程において、紫斑や水疱を生じる事が多い。紅斑は数時間単位でその範囲が急速に拡大する。したがって、初診時に紅斑の境界をマーキングすることが診断の一助となる（図 7）。

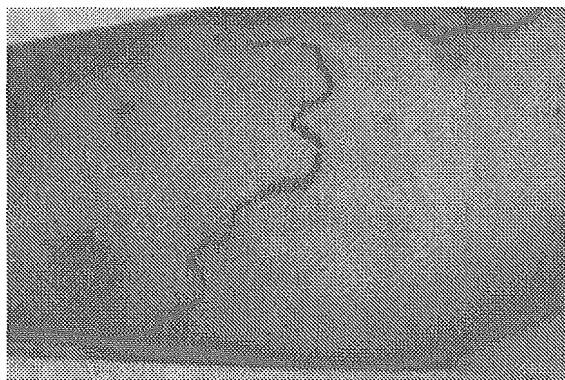


図 7 初診の 2 時間前のマーキングより明らかに紅斑が拡大している。

ビブリオ・バルニフィカス感染症の診断は細菌学的な検査が重要であることは勿論であるが、一般的な血液寒天培地を用いた培養法では他のグラム陰性桿菌との区別が付かないことがある。従って、皮疹を診たときに同症を疑って、*vibrio vulnificus* をターゲットとした検査を行うことが重要である。

【合併症】

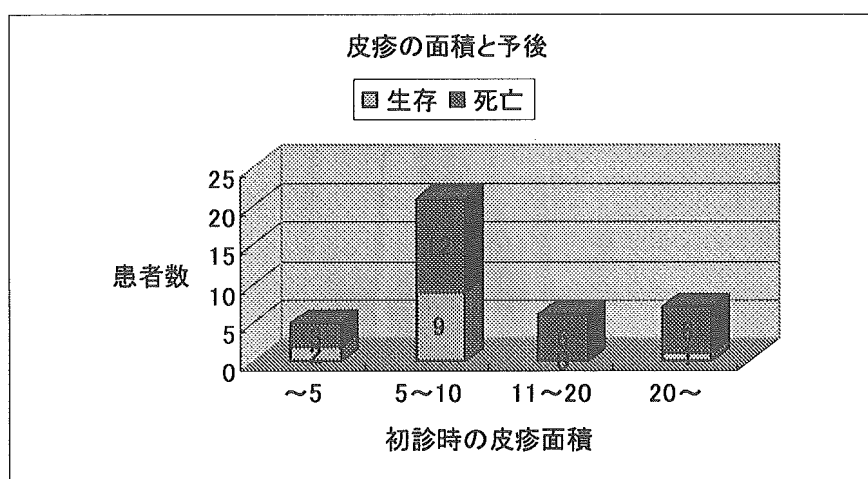
基礎疾患としては、肝硬変を含めた肝機能障害の患者が 84 例中 69 例（82.1%）を占め、肝硬変の患者が 50 例（59.5%）で、内 9 例（10.7%）が肝癌を有する患者であった。その

他の合併症としては糖尿病を有する患者が 11 例（13.1%）であった。以前の調査で報告したように、肝硬変の患者、特に肝癌を合併する患者でのビブリオ・バルニフィカス感染症発症リスクは高いものと考えられる。

今回の調査ではその発症状況より、外傷より発症した創傷型の患者が 15 例確認された。15 例中 9 例が生存例であり、死亡率は 40%であった。創傷型 15 例中、追跡調査によっても明らかな基礎疾患がない症例が 2 例、肝機能障害の既往がなかったのが 2 例含まれ、1 例は死亡していた。敗血症型が全例、合併症を有することと比べ、創傷型では特に重篤な合併症が無くても発症する可能性があり今後、さらなる調査・研究が必要と考えられる。

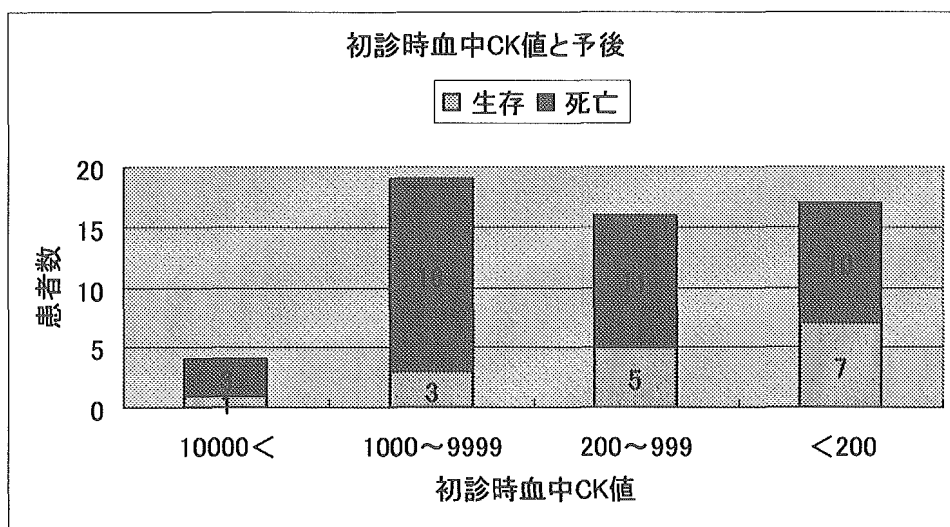
【重症度】

初診時に皮疹の面積と予後の関係を下図に示す。



初診時に皮疹が 25%と算定されて、救命できた例が一例あったが、その他は皮疹が対表面積の 10%を超える様な症例は全例が死亡していた。初診時の皮疹の面積が大きければ重症であり、予後も悪くなると考えられる。

中房らはビブリオ・バルニフィカス感染症を含めた壊死性筋膜炎においては、血中の CK 値がその重症度の判定に有用であると報告している。今回の研究において、初診時の CK 値と予後は下図の通りであった。



血中CKが10,000以上の著明な上昇を認めながら救命できた症例が一例あったが、初診時の血中CK値が高いほど、予後不良の傾向にあった。

以上より、初診時の皮疹の面積や血中CK値はビブリオ・バルニフィカス感染症の重症度判定の1つになりうると思われる。

【治療】

『抗生剤』

今回の研究にて抗生剤投与が確認された症例89例について、使用された抗生剤の種類は以下の通りであった。

薬剤名	症例数	
MINO	ミノサイクリン	30
IPM/CS	イミペネム・シラスタチン	19
PAPM/BP	パニペネム・ベタミプロン	12
CLDM	クリンダマイシン	9
PIPC	ピペラシリン	7
SBT/CPZ	スルバクタム・セフォペラゾン	7
CAZ	セフトジジム	7
MEPM	メロペネム	5
CPR	セフピロム	4
CTX	セフォタキシム	4
LVFX	レボフロキサシン	4
FOM	ホスホマイシン	4
FMOX	フロモキシセフ	3
ABPC	アンピシリン	3

CPFX	シプロフロキサシン	3
CZOP	セフォゾプラン	3
CEZ	セファゾリン	2
DOXY	ドキシサイクリン	2
VCM	バンコマイシン	2
ASPC	アスポキシシリン	1
CEX	セファレキシン	1
CFPM	セフォピム	1
CFPN-PI	セフカペンピボキシル	1
CTM	セフォチアム	1
CTRX	セフトリアキソン	1
ISP	イセパマイシン	1
kanamycin	カナマイシン	1

殆どの患者が複数の抗生剤の投与による治療を受けており、89 例中 30 例、約 34%の患者がミノサイクリンの投与を受けていた。最も目立った抗生剤の投与法はイミペネム、パニペネム、メロペネムのカルバペネム系抗生剤とミノサイクリンの併用療法であり、一部、クリンダマイシンの投与併用も行われていた。

	薬剤名	症例数	生存例 (32 例)	死亡例 (57 例)
MINO	ミノサイクリン	30	10	20
IPM/CS	イミペネム・シラスタチン	19	5	14
PAPM/BP	パニペネム・ベタミプロン	12	8	4
CLDM	クリンダマイシン	9	4	5
PIPC	ピペラシリン	7	3	4
SBT/CPZ	スルバクタム・セフォペラゾン	7	1	6
CAZ	セフトジジム	7	3	4
MEPM	メロペネム	5	1	4
CPR	セフピロム	4	1	3
CTX	セフォタキシム	4	0	4
LVFX	レボフロキサシン	4	2	2
FOM	ホスホマイシン	4	3	1
FMOX	フロモキシセフ	3	2	1
ABPC	アンピシリン	3	0	3
CPFX	シプロフロキサシン	3	1	2

CZOP	セフォゾプラン	3	1	2
CEZ	セファゾリン	2	1	2
DOXY	ドキシサイクリン	2	1	1
VCM	バンコマイシン	2	1	1
ASPC	アスポキシシリン	1	0	1
CEX	セファレキシシ	1	1	0
CFPM	セフォピム	1	0	1
CFPN-PI	セフカペンピボキシル	1	1	0
CTM	セフォチアム	1	0	1
CTRX	セフトリアキソン	1	1	0
ISP	イセパマイシン	1	0	1
kanamycin	カナマイシン	1	1	0

死亡例、生存例では治療状況や治療を始めた時期などが異なり、単純に比較は出来ない。しかしながら、パニペネムを投与された症例については救命率が高い可能性が示唆される結果であった。*Vibrio vulnificus* の臨床株は *in vitro* においては殆どの抗生物質に対して感受性を有する。その中でもセフェム系抗生物質、特にセフトリアキソンが高感受性を示すといわれている。今回の調査ではセフトリアキソンを投与された例は死亡例の一例のみであった。また、環境株では殆どが耐性を示すホソホマイシンを使用された4例中、3例が生存例であった。これは、消化器型の2例にホソホマイシンが使用されていたためであり、臨床的には効果については疑問であり、他剤を使用すべきである。

今回の研究では、臨床的に高い効果的が期待できる抗生物質は判明しなかったが、我々は、ビブリオ・バルニフィカス感染症の患者に対しては抗生剤の感受性、組織移行性を考えてイミペネム、パニペネムなどのカルバペネム系抗生物質の極量投与にミノサイクリン投与を併用するように心掛けている。

『手術療法』

手術に関しては67例において確認が取れた。

	死亡例	生存例
デブリドメン	18	7
切断術	4	2
手術なし	22	14
計	44	23

死亡例では50%の患者が手術を受けていたが、生存例では39%の患者に止まった。これは、生存例には軽症の患者が多く含まれており、当初より手術の必要が無かったためではないかと思われる。

敗血症型	死亡	生存
デブリドメン	16	5
切断術	3	1
手術なし	20	9
計	39	15

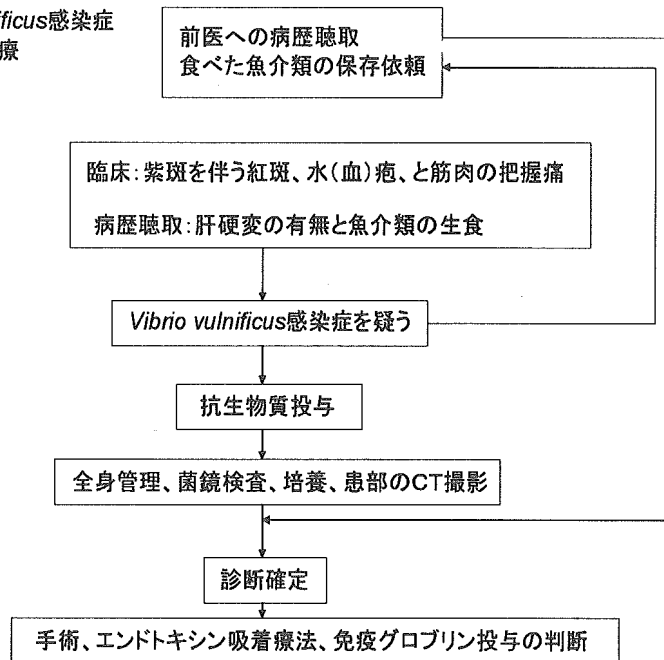
創傷型	死亡	生存
デブリドメン	2	2
切断術	1	1
手術なし	2	5
計	5	8

病型別の手術の適否については、様々な意見がある。全身状態の悪い時期に手術の侵襲を加えることによって、予後を悪化させるとの意見がある一方で、感染巣を減少させることによって、予後が改善するとの意見もある。今回の研究では手術の適否を判断する程の有為差は取れなかった。

『補助療法』

免疫グロブリン大量療法、持続的血液濾過透析（CHDF）療法などを行われた症例が少数認められた。特に、CHDF に関しては文献上も有効であったとの報告がなされている。可能であれば試みるべき治療法と考えられる。

*Vibrio vulnificus*感染症 の診断と治療



D 考察

平成 15 年度の全国調査、その後の追跡調査によって 5 年間に 107 例のビブリオ・バルニフィカス感染症を確認した。平成 16 年度は確認できた症例についての個別データを集積し、それを基に診断と治療マニュアルを作成し、アンケートに協力いただいた全国の約 1000 の病院に対して配布する。

ビブリオ・バルニフィカス感染症の診断においては皮疹が最も重要である。今回の調査では消化器型以外の症例では殆どが皮疹を認めている。ちなみに、初診時の皮疹面積の評価が可能であった 41 症例についての検討では体表面積の 10%を超える皮疹があった敗血症型 22 症例中、救命できたのは 2 例のみであった。病気の正確上、血液培養や創部培養の結果を待って抗生物質を投与するのでは手遅れになる可能性が高い。そのため、臨床所見によってビブリオ・バルニフィカス感染症を疑った場合には可及的速やかに抗生物質を投与することが肝要である。

我々は、皮疹を以下の 4 型に分類した。つまり、紅斑型、紫斑型、水疱・血疱型、壊死型である。勿論、病期によって紅斑→紫斑→水疱→壊死と進行していくので、全ての病型をとる症例も少なくない。紅斑型：殆どの症例が紅斑、腫脹で発症している。紫斑型：紅斑と混在することが殆どであるが、早期に静脈系に血栓や塞栓を形成し、広い範囲にリンパ肝炎様の紫斑を認めることがある。水疱・血疱型：ビブリオ・バルニフィカス感染症に最も特徴的な皮疹の 1 つである。鑑別を要する A 群溶連菌や *aeromonas* 属の壊死性筋膜炎では水疱を認めることは殆どない。ガス壊疽の場合には水疱、膿疱を認めるが、独特の腐敗臭によって鑑別が可能である。特に、敗血症を起こして、菌が全身に散布される時には原発創から離れた部位に張満性水疱を認めることがある。また、この水疱内容液から高率に *vibrio vulnificus* を培養できる。潰瘍型：紅斑や紫斑の中心部に組織壊死、潰瘍を形成することがある。

施設によって抗生物質の選択法は異なっていたが、70%以上の症例で 2 剤以上の多剤併用療法を受けていた。抗生物質の違いによる臨床効果の判断には至らないが、*in vitro* において *vibrio vulnificus* に感受性が高いとされているセフトリアキソン (CTRX) を使用した例は一例しかなかった。また、環境株では耐性菌が目立つホスホマイシン (FOM) を使用された例が 4 例あった。これらは、*vibrio vulnificus* に対する認知度の低さによるものではないかと考えている。最も多く行われているのが、カルバペネム系抗生剤とミノサイクリンの併用である。これは、皮膚への移行性が良好で、腎排泄のカルバペネムへの期待が大きいことと、海外論文の中にミノマイシンが効果的であるとするものが多いためではないかと思われる。我々も、第一選択はカルバペネム+ミノサイクリンの治療である。

今回の研究によって 46%の患者がデブリドメンや下肢切断術の手術を受けていたことが分かった。生命予後は手術を行わなかった方が良好であったが、これは、手術の適応になる患者に重症の患者が多いためと推察される。ビブリオ・バルニフィカス感染症の手術の適応については様々な意見があり、統一された見解はないのが実情である。しかしながら、

皮疹が限局された範囲に止まっている場合や外傷型の場合には積極的に手術療法を考慮する必要があると考えている。その他の補助療法としては、免疫グロブリンや持続的血液濾過透析（CHDF）療法を行った症例が確認できた。我々も、重症の患者に対してはどちらの治療も考慮している。しかし、共に高価な治療法であり、その適応を厳密に判断する必要があると考えている。

ビブリオ・バルニフィカス感染症は急激に病変が拡大し、予後不良の疾患である。ただし、菌自体は殆どの抗生物質に高感受性を示す。従って、診断と治療が早い時期であれば、かなりの患者を救命できる可能性がある。以下に 2004 年度に熊本で発生した 2 例の経過を示す。

症例 1

58 歳男性。既往歴：アルコール性肝障害。病歴：2004 年 6 月 15 日夜にコノシロの刺身を食べた。6 月 17 日朝、玄関先で倒れていたところを隣人が発見し、近医へ搬送した。受診時に下肢に紅斑を認めたので、湿布のみを行い帰宅した。6 月 18 日に再診し、下肢の腫脹と発熱が見られたので、救急病院へ搬送し、熊本大学病院へ転送を試みるも血圧低下のために断念した。抗生物質（IPM,MINO）を投与されるも、6 月 19 日に永眠される。

症例 2

66 歳男性。既往歴：B 型肝炎、糖尿病。病歴：2004 年 9 月 19 日の夜にアジとブリの刺身を食べた。20 日 21 時頃に発熱した。21 日朝に下肢の腫脹に気付き、救急病院を受診した。直ちに、抗生物質（IPM, MINO）の投与を行い、ヘリコプターにて熊本大学病院へ搬送した。13 時に熊本大学病院 ICU へ入室。以後、抗生物質投与にて回復し、1 ヶ月後に退院となった。

この 2 症例については、同じ地域に居住しており、受診した救急病院も同じである。症例 1 では、魚の生食より 48 時間以上、発症から、24 時間以上を経て抗生物質を投与されている。それに対して、症例 2 では魚の生食より 36 時間、発症より 12 時間で抗生物質の投与を受けている。基礎疾患の重軽によってビブリオ・バルニフィカス感染症では予後が大きく異なるが、この 2 症例では症例 2 の方が、ウイルス性肝炎と糖尿病を有しており、また年齢的にも 8 歳年長であった。同じ医師（内科医）が診察しているが、症例 1 受診時にはビブリオ・バルニフィカス感染症に関して、全く認知していなかった。しかしながら、症例 2 については、初診時よりビブリオ・バルニフィカス感染症を疑い、緊急ヘリの出動を要請している。このことから医師のビブリオ・バルニフィカス感染症に対する認知度を向上させることが、救命率を上げるために、是非とも必要であると考えている。

E. 結論および健康危険情報

ビブリオ・バルニフィカス感染症の診断・治療について最も重要なことは早期診断・早期治療である。菌の爆発的な増殖力（ダブリングタイム 7 分）より、抗生剤投与が 1～2 時間遅れることが致命的な結果に結びつく疾患である。そこで、診察した医師が早期に診断し