

及び 16S rDNA clone はそれぞれ 10 clone ずつ) は、ABI の BigDye Terminator Cycle Sequencing Kits で反応させて ABI PRISM 310genetic analyzer で解析し、それらの塩基配列を確認した。

### 図1. 野兔病菌に対する各特異プライマー

#### 16S rDNA

Forward: AGTAACGCGTAGGAATCTGC  
Reverse: CCAAGGCTATTAACCTTGAG  
Amplicon = 356bp

#### 17kDa Major Membrane Protein (MMP)

Forward: TGTTCTACTCTAGGGTTAGG  
Reverse: ACTACATTAGCTGTCCACTTA  
Amplicon = 350bp

#### Outer Membrane Protein (FopA)

Forward: ACTGTATTATTAGGTTGAGCTA  
Reverse: CCGTTAGCATCTACACCTAAGT  
Amplicon = 221bp

### C. 研究結果

#### 1) 構築した各陽性コントロールの sequencing による確認:

##### ① 16S rDNA 陽性コントロール:

Sequencing した 10 clone 全ての塩基配列で、プライマー設計に用いた 16S rDNA の塩基配列 (Z21932) の対応する塩基配列と 2bp の違いが見られた (図 2)。

##### ② FopA 陽性コントロール:

Sequencing した 5 clone 全ての塩基配列は、プライマー設計に用いた FopA の塩基配列 (AF097542) の対応する塩基配列と完全に一致した。

##### ③ MMP 陽性コントロール:

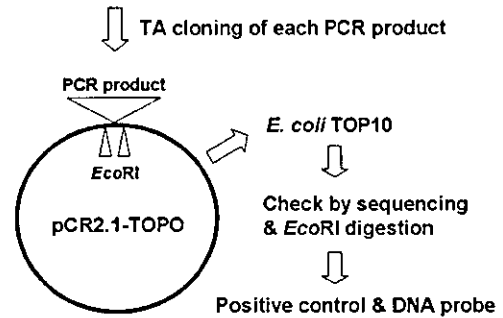
Sequencing した 10 clone 全ての塩基配列で、プライマー設計に用いた MMP の塩基配列 (M32059) の対応する塩基配列と 2bp の違いが見られた (図 3)。

#### 2) 構築した陽性コントロールの検定: 構築した各陽性コントロール、0µg、100pg、10pg、1.0pg に対して、各標的遺伝子に対する特異的 PCR 及び Multiplex-PCR を行った。その結果、全ての combination において陽性コン

ロール 1.0pg で陽性結果が得られた (図 4)。

### 図2. 各陽性コントロール構築方法

PCR products: FopA (221bp), MMP (350bp), 16S rDNA (356bp)



### 図3. MMP (ca. 350bp)とGene Bank No. M32059とのHomology

```

277 ACTACATTAGCTGTCCACTTACCGCTACAGAAGTTATTACCTTGCTTAAC
1 ACTACATTAGCTGTCCACTTACCGCTACAGAAGTTATTACCTTGCTTAAC
327 TGTTACAGTTGCCAAGTTTATCGTTCCTCAGCATACTT AGTAATTG
51 TGTTACAGTTGCCAAGTTTATCGTTCCTCAGCATACTTAGTAATTG
377 GGAAGCTTGATCATGGCACTTAGAACCTTCTGGAGCCTGCCATTGTAAT
101 GGAAGCTTGATCATGGCACTTAGAACCTTCTGGAGCCTGCCATTGTAAT
427 CTTACACTCCTTGTTGGGTTATTATTGTATGCTGTATATACAGTTGCTTT
151 CTTACACTCCTTGTTGGTATTATTGTATGTTGTATATACAGTTGCTTT
477 TATTTTATCCTGACCAAGTTTATTTAACTTACTTTTGCAGTTGGCTTAG
201 TATTTTATCCTGACCAAGTTTATTTAACTTACTTTTGCAGTTGGCTTAG
527 ATACAGCAGCAGCTTGCTCAGTAGTAGCTGTCTGAGCAGCAGCATGCT
251 ATACAGCAGCAGCTTGCTCAGTAGTAGCTGTCTGAGCAGCAGCATGCT
577 TTAGCTGAAGCTTTTGCATCATCAGAGCCACCTAACCTTAGAGTAGAACA
301 TTAGCTGAAGCTTTTGCATCATCAGAGCCACCTAACCTTAGAGTAGAACA

```

### 図4. 16S rDNA (ca. 356bp)とGene Bank No. Z21932とのHomology

```

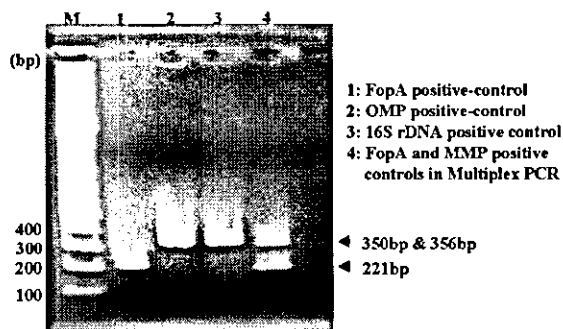
331 CCAAGGCTATTAACCTTGAGGCTTCTCTCCCAACTAAAGTGCTTTACAA
1 CCAAGGCTATTAACCTTGAGGCTTCTCTCCCAACTAAAGTGCTTTACAA
381 CCCTAGGGCCCTTCTTACACACATGGCATTGCTGGATCAGGTTGCCCCC
51 CCCTAGGGCCCTTCTTACACACATGGCATTGCTGGATCAGGTTGCCCCC
431 ATTGTCCAATATTCCTGCTGCTCCCTCCGCTAGGAGTTTGGGCCGTGTC
101 ATTGTCCAATATTCCTGCTGCTCCCTCCGCTAGGAGTTTGGGCCGTGTC
481 TCAGTCCCAATGTGGCTGATCATCCTCTCAAATCAGCTATGGATCGTAGC
151 TCAGTCCCAATGTGGCTGATCATCCTCTCAAATCAGCTATGGATCGTAGC
531 CTTGGTGGGCCCTTACCCCACTAGCTAATCCAACGAGGCTCATCC
201 CTTGGTGGGCCCTTACCCCACTAGCTAATCCAACGAGGCTCATCC
581 ATCTGCGACAGCCGAAAGCCACCTTAAATCCACAGATATTATGCGGTAT
251 ATCTGCGACAGCCGAAAGCCACCTTAAATCCACAGATATTATGCGGTAT
631 TAACAGTCGTTTCCAACCTGGTATCCCCCTCAAATGGGCAGATTCCTACGC
301 TAACAGTCGTTTCCAACCTGGTATCCCCCTCAAATGGGCAGATTCCTACGC
681 GTTACT
351 GTTACT

```

3) 野兎病菌迅速同定用キットの作成: 100 回使用可能な試薬 (PCR 反应用試薬を除く) と説明書が入った下記のキットを作成した (図 5)。

- ① PCR 用 primer set : 各 2.0 ng
- ② 陽性コントロール : 各 100 pg
- ③ 各陽性コントロールが入った大腸菌 TOP10 株 : 3 株、凍結乾燥標品
- ④ 説明書

図5. 各陽性コントロール(1.0pg)に対するPCRの結果



#### D. 考 察

平成 14 及び 15 年度において、野兎病菌 (*Francisella tularensis*) の 16S rDNA と表在蛋白 Fop 及び MMP に対する特異的な PCR 系と Multiplex-PCR 系を構築した。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。即ち、バイオテロが想定される感染症の発生があった場合に、初期の段階で誤診断をすると発生地域住民にパニックを引き起こし、その後のコントロールが非常に難しくなるからである。PCR 法構築の一部の実験には *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℃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 調整用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、本年度は、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った。構築した陽性コントロールのうち、16S rDNA と MMP では、プライマー設計に用いた

それぞれの塩基配列との間に 2bp の違いが見られた。この違いが陽性コントロールを作成する際に行った PCR に起因するものなのか、或いは菌株間の相違なのかは不明である。この疑問を明らかにするために、陽性コントロール作成に用いた *Francisella tularensis* subsp. *tularensis* GTC 3P42 株の whole cell DNA に対して Direct sequencing を行う予定である。しかし、これらの相違はいずれも PCR 産物の内部に存在するため、これらの clone を陽性コントロールとして用いることには何ら問題はない。更に、構築した 3 種類の陽性コントロールは、全て *EcoRI* で切断することにより挿入 DNA 断片を分離でき、各 PCR 産物を確定するための Southern hybridization 試験の DNA プロブとしても使用できるという大きな利点がある。最終的に、全ての Primers と陽性コントロール (各 Recombinant plasmid DNA) と菌株に説明書を添付した検出キットを試験的に作成した。

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、国立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。

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。昨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。今後、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。

#### E. 結 論

野兎病菌検出に用いる PCR 系用の 3 種類の陽性コントロールを構築し、その特異性を証明した。2) 全ての Primers と陽性コントロール (各 Recombinant palsmid DNA) と菌株に説明書を添付した検出キットを試験的に作成した。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ogushi, K., A. Wada, T. Niidome, T Okuda, R. Llanes, M. Nakayama, Y. Nishi, H. Kurazono, K. D. Smith, A. Aderem, J Moss, T. Hirayama: *Salmonella enteritidis* FliC and promote FliC-induction of human  $\beta$ -defensin-2 expression in Caco-2 cells. J Biol Chem 279: 12213-12219, 2004.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

厚生労働科学研究費補助金

新興・再興感染症研究事業

生物テロに使用される可能性の高い病原体による  
感染症の蔓延防止、予防、診断、  
治療に関する研究班

平成16年度 総括・分担研究報告書（Ⅱ）

（生物テロ関連疾患の診断・検査・治療マニュアル2005）

平成17年3月

主任研究者

島田 馨

（東京専売病院）

平成16年度新興・再興感染症研究事業  
 生物テロに使用される可能性の高い病原体による感染症の蔓延防止、  
 予防、診断、治療に関する研究班  
 班員名簿

氏名	所属	職名
島田 馨	東京専売病院	院長
佐多徹太郎	国立感染症研究所感染病理部	部長
神山 恒夫	国立感染症研究所獣医科学部	室長
渡辺 治雄	国立感染症研究所細菌第一部	部長
森川 茂	国立感染症研究所ウイルス第一部	室長
岸本 寿男	国立感染症研究所ウイルス第一部	室長
高橋 元秀	国立感染症研究所細菌第二部	室長
牧野 壮一	帯広畜産大学原虫病研究センター	教授
江崎 孝行	岐阜大学医学部微生物学講座	教授
倉園 久生	岡山大学医学部保健学科検査技術科学	教授
岩本 愛吉	東京大学医科学研究所先端医療研究センター	教授
相楽 裕子	横浜市民病院感染症部	部長
河野 茂	長崎大学医学部第二内科	教授
山口 恵三	東邦大学医学部微生物学講座	教授
賀来 満夫	東北大学大学院医学系研究科病態制御学講座	教授
角田 隆文	東京都立荏原病院感染症科	部長
大西 健児	東京都立墨東病院感染症科	部長
吉開 泰信	九州大学生体防御医学研究所感染防御研究センター	教授
中村 修	慶応義塾大学環境情報学部	助教授

# 平成 16 年度総括・分担研究報告書( I )

## 目 次

I. 平成 16 年度総括研究報告書 .....	1
主任研究者: 島田 馨(東京専売病院)	
II. 感染研小班分担研究報告書	
1. 迅速病理診断法の開発 —SARS とサル痘— .....	5
分担研究者: 佐多 徹太郎(国立感染症研究所感染病理部)	
2. ペスト菌の検出と診断法の確立 .....	9
分担研究者: 神山 恒夫(国立感染症研究所獣医科学部)	
3. 耐性菌の検出と診断法の確立 .....	15
分担研究者: 渡辺 治雄(国立感染症研究所細菌第一部)	
4. Real time-LightCycler polymerase chain reaction 法による サル痘ウイルス感染症の診断法の開発 .....	25
分担研究者: 森川 茂(国立感染症研究所ウイルス第一部)	
5. ポツリヌスの実験室内診断法と予防に関する研究 .....	33
分担研究者: 高橋 元秀(国立感染症研究所細菌第二部)	
6. Q熱コクシエラの迅速検出法ならびにオウム病クラミジアの 迅速検出法の確立 .....	37
分担研究者: 岸本 壽男(国立感染症研究所ウイルス第一部)	
III. 大学小班分担研究報告書「細菌性生物兵器の蔓延防止に関する研究」	
1. 炭疽の蔓延防止に関する研究 .....	43
分担研究者: 牧野 壮一(帯広畜産大学原虫病研究センター)	
2. 鼻疽菌及び類鼻疽菌の検出と診断方法 .....	49
分担研究者: 江崎 孝行(岐阜大学医学部大学院独立専攻再生医科学)	
3. 野兎病菌の検出法および診断法の確立に関する研究 .....	57
分担研究者: 倉園 久生(岡山大学医学部保健学科検査技術科学)	

(マニュアル作製の分担者)

主任研究者：島田 馨（東京専売病院）

(臨床小班)

岩本愛吉(東大医科研)、相楽裕子(横浜市民病院)、河野 茂(長崎大学)、山口恵三(東邦大学)、賀来満夫(東北大学)、角田隆文(東京都立荏原病院)、大西健児(東京都立墨東病院)、吉開泰信(九州大学)、中村 修(慶応大学)

(研究協力者)

松本哲哉(東邦大学)、藤井 毅(東大医科研)、宮崎義継(長崎大学)、大野秀明(長崎大学)、國島広之(東北大学)、倉根一郎、高崎智彦、井上 智、廣瀬健二、高橋英之、今岡浩一、岡部信彦、谷口清洲、重松美加(国立感染症研究所)

(基礎小班員)

佐多徹太郎、神山恒夫、渡邊治雄、森川 茂、高橋元秀、岸本寿男(国立感染症研究所)、牧野壮一(帯広畜産大学)、江崎孝行(岐阜大学)、倉園久生(岡山大学)

(下線は編集作業担当者)

## 生物テロ関連疾患の診断・検査・治療マニュアル 2005

### 目 次

緒 言 島田 馨 (東京専売病院)

総 括 岩本 愛吉 (東大医科研)

総 論 ..... 1

#### 各 論

1. ウイルス性出血熱 (Viral hemorrhagic fever).....	7
2. ウエストナイル熱／脳炎 (West Nile fever/Encephalitis).....	15
3. Q 熱 (Q fever).....	21
4. 狂犬病 (Rabies).....	25
5. コクシジオイデス感染症 (Coccidioidomycosis).....	33
6. 重症急性呼吸器症候群 (SARS:severe acute respiratory syndrome).....	39
7. 消化管感染症 (Infectious enterocolitis) サルモネラ、赤痢菌、大腸菌 O157、コレラ菌、クリプトスポリジウム.....	47
8. 多剤耐性結核 (Multi-drug resistant tuberculosis).....	63
9. 炭疽 (Anthrax).....	71
10. 天然痘 (Smallpox).....	81
11. 鼻疽 (Glanders)・類鼻疽 (Meliodiosis).....	89
12. ブルセラ症 (Brucellosis).....	97
13. ペスト (Plague).....	107
14. ボツリヌス症 (Botulism).....	117
15. 野兔病 (Tularemia).....	125
(補)日本人に対する抗菌薬投与量について.....	133

(なお、このマニュアルは研究班で作製し研究報告書として提出するもので、国内の関連部署に提供するのみである。近々に、試験運用を行った後、国立感染症研究所のホームページに掲載するための資料となるものである)



## 緒 言

生物テロの危機管理は行政と微生物学、疫学および感染症の専門家の密接な共同作業で行われるものであるが、生物テロの被害者たちが何か症状に気付いて先ず受診するのは最寄の医療機関であり、感染症の専門家ではない医師が対応を余儀なくされるであろう。加えて生物テロのほとんど総てが日常出会うことのない稀な感染症であり、生物テロ攻撃を受けた場合、被害の拡大防止の最大の鍵は現場からの早期の届出であることを考えあわせると、第一線の医療機関で生物テロ関連疾患の正確な情報を迅速に入手できる態勢が危機管理上不可欠である。

本研究班の臨床小班に生物テロ関連疾患の診断、検査、治療マニュアルの作製を担当してもらったが、必要な疾患を網羅して要領よく整理、記載しており、貴重な画像もふんだんに取り入れて極めて実用的なものが出来上がっている。国内関連部署に提供されるとともに、感染研のホームページに取り入れられれば全国医療機関からのアクセスが容易となり、危機管理に大きく寄与するものと期待している。

主任研究者 島田 馨（東京専売病院）

## 臨床小班総括

岩本 愛吉（東大医科研）

米国では2001年9月11日の同時多発テロ直後に炭疽菌を用いた生物テロ事件が発生し、強毒な微生物に対する注目が急速に高まった。一方、温帯の島国という地理的条件に恵まれていることや、旧来公衆衛生的な施策等によって数多くの伝染病を克服してきたわが国では、強毒な病原体とその感染症について疫学、臨床症状や診断、治療などに関する情報が不足しがちである。強毒な病原体は生物テロに用いられる可能性が高く、万一の場合には迅速な情報入手が必要であるが、生物テロに関連した疾患情報をまとめて検索できるシステムはいまだ現実のものとなっていない。今回、厚生労働科学研究費補助金『生物テロに使用される可能性の高い病原体による感染症の蔓延防止、予防、診断、治療に関する研究』において作成された『生物テロ関連疾患の診断・検査・治療マニュアル 2005』は、インターネット上で手軽に検索し、情報を得ることを主目的としたものである。それぞれの疾患につき、サマリーと詳細な記述を並列させ、疾患の概略を手短に理解できるとともに、詳しい情報も得られるように配慮した。疾患のサマリーでは、疾患が発見されるような状況から診断、治療にいたる対応の流れをフローチャートで示すとともに、病原体の特徴、潜伏期、感染経路、臨床症状、検体採取と輸送、検査法や治療などの要点をコンパクトにまとめた。また、カラー図版を多用することによって“目で見て理解する”要素を重視した。

小説の世界ではさまざまな病原体が生物テロに用いられているが、現実の生物テロに用いられる可能性のある病原体は、炭疽菌、天然痘ウイルスなど、比較的限定されるだろうという考えもある。しかし、上にも述べたように、強毒な病原体は日常での遭遇が少なく、ともすれば情報も不足しがちである。そのような病原体とその感染症についてまとめて記載されている情報源は、わが国の臨床現場にとって極めて重要なものだと考える。今回取り上げた病原体で必要十分だとは考えにくい。必要や利用者の意見に応じて改定を加えていく必要があるものと考えており、その機会が与えられることを望みたい。

本マニュアルは多数の専門家が参加して作成された。中でも佐多徹太郎、松本哲哉、藤井 毅の3名は、マニュアルの骨格作りや統一的な全体構成について極めて重要な役割を果たした。彼らの献身的な努力がなければ、このマニュアルは完成しなかったといっても過言ではない。ここに敬意を表し、心より御礼申しあげる次第である。

## バイオテロ対応マニュアル(総論)

### 【バイオテロ】

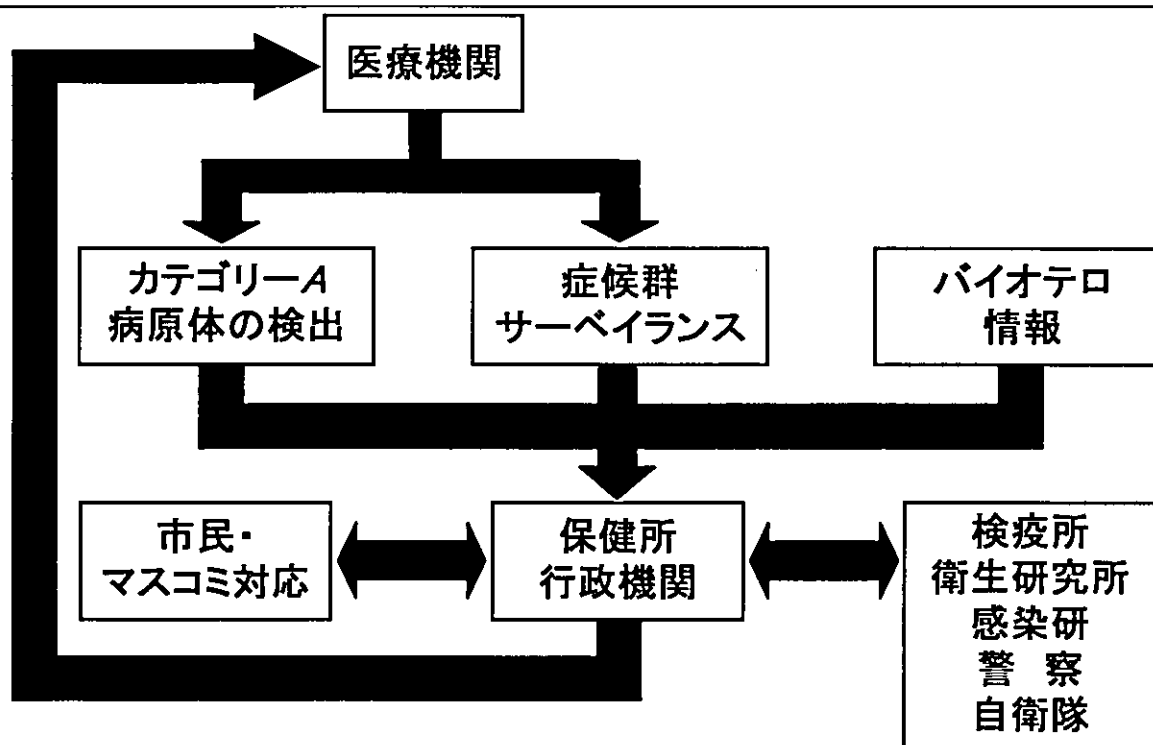
バイオテロは、細菌やウイルス、毒素などを散布することによって身体的・精神的損害を与え、医療基盤に障害を与える。バイオテロに用いられる病原体は多岐にわたるが、最も考えられる病原体としては、炭疽菌・野兎病菌・天然痘（痘そう）ウイルスなどの微生物型、ボツリヌス毒素・リシンなどの毒素型、新たにつくられた人工毒素型があげられる。バイオテロはエアロゾル化された病原体を吸入するか、経口することによりことによって発症し、多くは急激な経過をとり致死率が高くヒトーヒト感染しないことが多いが、天然痘のように空気感染することがあるものもある。散布経路は水源の汚染、弾頭などにより広域に曝露させるか、封筒や手紙（粉末成分含む）などの対象に直接噴霧することによって少数に曝露させる方法が考えられる。

(表) バイオテロが考えられる病原体

生物剤	疾患
カテゴリーA	
<i>Vriola major</i>	天然痘
<i>Bacillus anthracis</i>	炭そ
<i>Yersinisa pestis</i>	ペスト
<i>Clostridium botulinum (botulinum toxins)</i>	ボツリヌス症
<i>Francisella tularensis</i>	野兎病
Filoviruses and Arenaviruses (e.g., Ebola virus, Lassa virus)	ウイルス性出血熱 (エボラ出血熱、ラッサ熱等)
カテゴリーB	
<i>Coxiella burnetii</i>	Q 熱
<i>Brucella spp.</i>	ブルセラ症
<i>Burkholderia mallei</i>	鼻そ
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	類鼻そ
Alphaviruses (VEE, EEE, WEE)	ウイルス性脳炎
<i>Rickettsia prowazekii</i>	発疹チフス
Toxins (e.g., Ricin, Staphylococcal enterotoxin B)	毒素中毒 (リシン中毒、黄色ブドウ球菌性腸管毒等)
<i>Chlamydophila psittaci</i>	オウム病
Food safety threats (e.g. <i>Salmonella spp.</i> , <i>Escherichia coli</i> , O157:H7)	食品媒介感染症 (サルモネラ症、O-157 感染症等)
Water safety threats (e.g. <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Cryptosporidium parvum</i> )	水系感染症 (コレラ、クリプトスポリジウム症等)
カテゴリーC	
Emerging threat agents (e.g. Nipha virus, hantavirus)	新興感染症 (ニッパウイルス感染症、ハンタ感染症等)
Venezuelan equine (VEE), eastern equine (EEE), and western equine encephalomyelitis (WEE) viruses.	

【バイオテロを想定すべき状況】

- カテゴリーA の感染症(天然痘、炭疽、ペスト、ポツリヌス、野兔病、ウイルス性出血熱)が国内で一例でも発生した場合。
- 地理的、時間的、ヒト集団的にみて、異常な(発生すること自体が考えにくい)疾患あるいは疾患クラスターあるいは死亡例の多発を見た場合。例えば、外来もしくは入院後 48 時間以内に原因不明の疾患により死亡した症例の報告が、同一地域で多数みられた場合。
- 水源や食物などから通常は検出されない病原体が検出された場合。
- 弾頭の到達や不審物(手紙・白粉)の存在があり、また、バイオテロを疑わせる情報をもたらされた場合。



(表) 米国 CDC におけるバイオテロを疑う状況の提言

- 健康な人々の間に急速(時間や日の単位)に特定の疾患ないし共通の症状を持った患者が拡がる
- 患者数が短期間の内に増加し減少する。
- 発熱, 呼吸器症状, 消化器症状で受診する人が急速に増加する。
- 感染症は始まる時期やパターンには特徴的なものがない。
- 室内, 特に濾過された空気や閉鎖系換気を行っている部屋に居る人に頻度が低く、戸外にいる人に頻度が高い。
- 患者が一カ所から多く発生。
- 急速に重篤化し、命の危険がある患者に多い。
- 余り見られない病気の発生。(例, 肺炭疽, 野兔病, ペスト)

### 【バイオテロに関する感染症学情報の入手と確認】

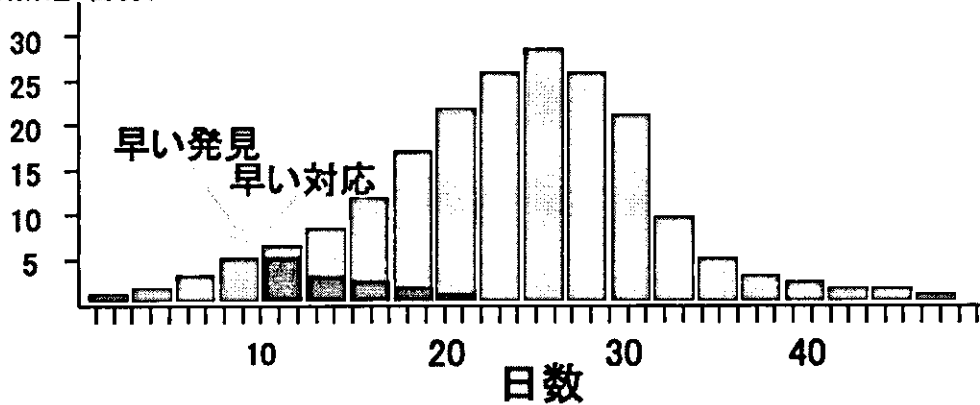
バイオテロは、公衆衛生上非常に影響の高い事例であり、我が国における SARS 疑い事例における対応でも明らかのように、平素から厚生労働省・国立感染症研究所・検疫所・地域自治体・WHO・メディアなどとの情報ネットワークシステムの構築を行い、その整備拡充をおこなう必要がある。

### 【サーベイランス・モニタリングシステムの確立】

バイオテロにおいては、新たな病原体や診断の困難な疾患のこともあり、広範囲な曝露もあることから、実際にすべての病態について病原体診断をおこなっては、急激な経過に対応できない。したがって、病態がある程度把握されている場合には、症候性サーベイランスをおこなうことができる。また、平素より消防庁・救急隊などと連携し、発熱患者サーベイランス、重症患者サーベイランスをおこなうことも有用である。また、保健所などへの報告体制の確立も図る。

- レベル 1 (通常期): Cluster サーベイランス。発熱に限らず、同様の症候群をもつ疾病の Cluster を発見する。  
例) 地理的、時間的、ヒト集団的にみて、異常な(発生すること自体が考えにくい)疾患あるいは疾患クラスタあるいは死亡例の多発を見た場合。例えば、外来もしくは入院後 48 時間以内に原因不明の疾患により死亡した症例の報告が、同一地域で多数みられた場合。
- レベル 2 (海外でバイオテロ発生): Cluster サーベイランスに加えて症候群サーベイランス。  
例) 想定する病原体の呼吸器症状(咳嗽・喀痰・胸痛・呼吸困難)、消化器症状(悪心・嘔吐・腹痛・下痢)、皮膚症状(発疹・紅斑)、中枢神経症状(悪心・頭痛・神経症状)などの医療機関における症候群サーベイランス
- レベル 3 (地域内でバイオテロ発生): Case-based の症候群サーベイランス(Active case finding)。  
例) 想定する病原体の呼吸器症状(咳嗽・喀痰・胸痛・呼吸困難)、消化器症状(悪心・嘔吐・腹痛・下痢)、皮膚症状(発疹・紅斑)、中枢神経症状(悪心・頭痛・神経症状)などの症候群サーベイランス、積極的アクティブサーベイランス

## 発熱患者数

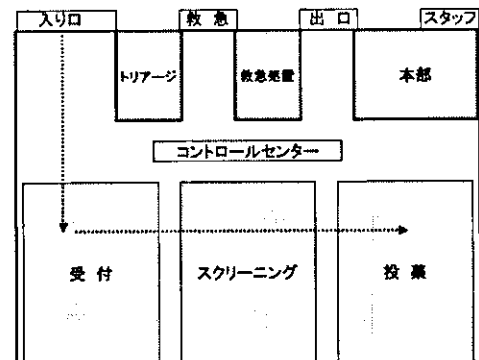


### 【医療機関における対応】

#### 大規模発生時における救援医療チーム、指定施設

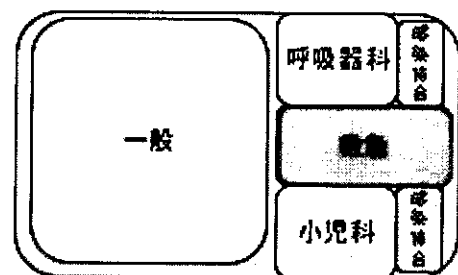
バイオテロは、病原体が広範囲に曝露、もしくはその可能性がある場合には、大量の疑い患者が発生する可能性がある。特に炭疽菌、野兎病菌、天然痘などの微生物型では、潜伏期があるため、症状だけでなく問診をおこなって限りある医療資源を有効に活用する必要がある。したがって、平素から想定人数を対応するためにどのような職種がどのくらいの人数必要かを推定し、あらかじめ緊急対応職員として、教育、必要なワクチン接種などをおこなうことが必要である。その際には施設において対応できる患者数を念頭においたマニュアル策定も必要である。

また、地域において図のような大規模収容施設を選定し、必要な器材を確保すると共にシミュレーションをおこなっていく必要がある。



#### 医療施設における構造的な外来トリアージ

バイオテロにおいては、さまざまな病原体が考えられるが、病原体の院内における伝播を防止し、二次災害を防ぐ必要がある。通常、初期のバイオテロにおいては、病原体は不明なことが多いため、平素より感染性疾患については、他の患者との動線の分離、個室の確保が求められる。これは、バイオテロにとどまらず、結核・麻疹・呼吸器感染症など通常みられる感染が拡大しやすい感染症から SARS・鳥インフルエンザなどの新興感染症にたいしても極めて良好である。



## 「医療施設における呼吸器衛生/咳エチケット」

バイオテロに対する感染対策は、病原体やその病原性が不明であることが多いことから、医療機関においては「医療施設における呼吸器衛生/咳エチケット」を含む標準予防策をいかに遵守できているかが、二次災害を防ぐ上での重要な点となる。

SARS（重症急性呼吸器症候群）において医療従事者の感染曝露および、それによる SARS 感染の拡大が大きな問題となった事を踏まえ、2003 年、米国 CDC は「医療施設における呼吸器衛生/咳エチケット」について勧告をおこなった。

標準予防策は、すべての血液・体液・粘膜・正常でない皮膚は感染性を有すると考えて対応をおこなうが、「医療施設における呼吸器衛生/咳エチケット」は、標準予防策の一部として、咳などの呼吸器分泌物を感染性の可能性があると考え対応をおこなうものである。

- ① ポスターの掲示: 施設の入り口に、受診者にたいする呼吸器感染症対策についての啓発ポスターを掲示する。
- ② 呼吸器衛生/咳エチケット: 咳などの呼吸器感染症状を有する受診者は、咳やくしゃみの際には口や鼻を覆い、気道分泌物に手が触れた際には手洗いをおこない、医療施設は、手洗い設備やごみ箱などを整備する。
- ③ マスク着用と受診者の分離: 咳などの呼吸器感染症状を有する受診者は、マスクを着用し、可能であれば、離れた場所に待機させる。
- ④ 医療従事者の対応: 医療従事者は、咳などの呼吸器感染症状を有する受診者に対応する際には、マスクを着用する。

### 外来受診の患者様へ

**咳のある場合は  
院内ではマスクを  
お使い下さい。**

病院長

## Phased approach

バイオテロを含む感染対策においては、通常患者（phase 1）においては従来の標準予防策と「医療施設における呼吸器衛生/咳エチケット」の遵守が重要である。

実際にバイオテロが発生し、病原体の感染経路として飛沫・空気感染が疑われる場合には、上記に加え、飛沫・空気感染対策を行う必要がある。バイオテロにおいては多数の疑いを含む患者が発生する可能性があり、病原体の迅速診断も行えないことも

予想される。したがって、すべての受診者に飛沫・空気予防策を行うことは困難である。

症例定義により Suspected Case (phase 2) の場合には、飛沫予防策、Probable Case (phase 3) の場合には、飛沫予防策に加え空気予防策を行うことも検討する。

スタンダード・プレコーション (標準予防策)	接触感染対策	呼吸器感染症対策
<div data-bbox="255 537 438 672"> <p>血液 体液(汗を除く) 粘膜 正常でない皮膚</p> </div> <div data-bbox="446 537 598 672"> <p>微生物を多く含む 感染源と考える</p> </div> <div data-bbox="255 683 598 739"> <p>感染症ある・なしに関わらず 手洗い・手袋・ガウン着用</p> </div>	<p>病原体: 炭疽菌, 出血熱ウイルスなど 防護具: 手袋・マスク・ガウン着用 (エアロゾルに対しては空気感染対策) 病室: 個室隔離</p> <div data-bbox="662 616 782 705"> </div> <div data-bbox="821 616 941 705"> </div>	<p>病原体: 天然痘, ペスト, 野兔病, リシンなど 防護具: 手袋・マスク(N95マスクが望ましい)・ガウン着用 空調: 良好な換気(6~12回)、(陰圧個室)</p> <div data-bbox="1021 616 1173 728"> </div> <p>N-95 マスクの取り付け方 作業エリアに入る前に、毎回 フィットチェックを行う</p>



【疾患全体のサマリー】

## ウイルス性出血熱 (Viral hemorrhagic fever)

(エボラ出血熱・マールブルグ出血熱・クリミア・コンゴ出血熱・ラッサ熱)

【遭遇しやすい状況】

- 季節はずれのインフルエンザ様症状の流行
- 通常、咳嗽は伴わない
- 出血傾向(特に眼・粘膜面)が出現
- 急速な経過で重症化あるいは死亡

出血熱を鑑別診断にいれ、確実な感染防御策のもとに患者を隔離して対応する。接触者も厳重な監視下におく。

- インフルエンザ様症状の後に、下痢、腹痛、嘔吐などの消化器症状を伴うことが多い。
- エボラ出血熱が最も死亡率が高い。
- マールブルグ、エボラ出血熱では躯幹優位の斑点状丘疹が特徴的。
- クリミア・コンゴ出血熱では、羞明や知覚異常がみられる。肝腫大がみられることがある。
- ラッサ熱は、他の3疾患と比べると進行がやや緩徐。
- 各疾患とも、ショックやDICに注意。

ELISA 法や IFA 法によるウイルス IgM 抗体検出; 血液、尿、咽頭スワブなどの臨床検体から、ウイルスの検出(鏡検、培養、PCR); ウィルス抗原の検出をおこない診断を確定する。

ラッサ熱およびクリミア・コンゴ出血熱には、早期にリバビリンを開始する。  
発病者に対しては、全身管理を含めた嚴重な対応が必要

## 病原体の特徴

- エボラ(フィロ)、マールブルグ(フィロ)、クリミア・コンゴ(ブニヤ)、ラッサ(アレナ)すべて、1本鎖 RNA ウイルス

## 潜伏期間

- エボラ:3~21 日、マールブルグ:3~10 日、クリミア・コンゴ:5~13 日、ラッサ:7~21 日

## 感染経路

- 4 疾患すべて、ヒト-ヒト間では主に接触感染によって伝播する。クリミア・コンゴ出血熱はダニ媒介でも伝播する。エボラ、マールブルグ出血熱に関しては、実験レベルでは空中散布による高い感染力が証明されている。

## 臨床症状

- 4疾患すべて、発熱や頭痛、咽頭痛などのインフルエンザ様症状で突発的に発症。
- ラッサ熱は 3~4 日かけて比較的緩徐に病状が進行するが、他の 3 疾患は進行が早い。
- 下痢や腹痛などの消化器症状もしばしば認められる。
- エボラ出血熱は発症 3 日目頃、マールブルグ出血熱は 5 日目頃、クリミア・コンゴ出血熱は 2~3 日目頃、ラッサ熱は 3~4 日目を以降に重症化してから、皮下の点状出血、躯幹部出血、粘膜・消化管出血が出現する。
- エボラ出血熱の致死率は 50~90% (平均 70%) と極めて高い。マールブルグ出血熱の致死率は 25% 前後、クリミア・コンゴ出血熱の致死率は 15~30% である。ラッサ熱はリバビリンで治療された場合の死亡率は全体の 1% 程度である。

## 検体の種類および採取法

- 末梢血
- 血清
- 咽頭ぬぐい液
- 尿
- 剖検材料など

## 検体の輸送法

- 各検体とも、基本型三重包装容器を用いて輸送する。

## 微生物学的検査法

- PCR 法による遺伝子迅速診断
- 抗原、抗体の検出 (ELISA 法)
- ウイルス分離培養 (血液、ぬぐい液、尿)

## 治療の要点

- エボラ出血熱、および、マールブルグ出血熱には特異的な抗ウイルス薬はなく、対象療法のみである。
- ラッサ熱にはリバビリンが著効することが知られており、発症後 6 日以内にできるだけ早く投与開始する。
- クリミア・コンゴ出血熱に対しては、リバビリンが奏功である可能性が示唆されているが、有効性は証明されていない。

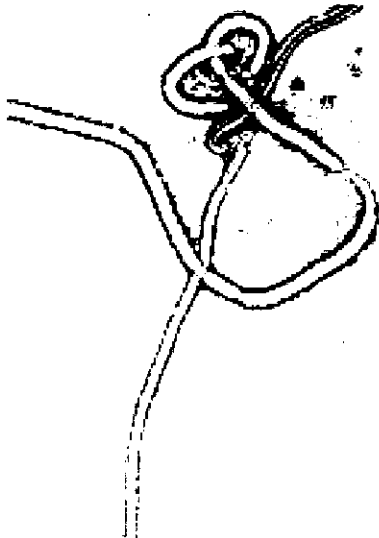


図1 エボラ出血熱ウイルス

CDC ホームページより  
<http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/ebola.htm>



図2 エボラ出血熱疑い患者からの採血風景

WHO ホームページより  
<http://www.who.int/features/2004/ebola/en/>

疾患名	ウイルス科 /自然宿主	潜伏期	感染経路	臨床症状	治療	致死率
エボラ出血熱	フィロ /不明	3? 21日	ヒト→ヒト感染は血液、体液、排泄物等との直接接触によりおこる*	インフルエンザ様症状で突発的に発症。次いで下痢、嘔吐、胸痛、一過性の皮膚発疹、結膜炎 (red eyes)、滲出性の眼頭炎、黄疸、浮腫など。発症3日後から出血傾向が出現 (点状出血、経幹部出血に続き、消化管出血)。	特異的治療薬なく 対症療法のみ。	50? 90%
マールブルグ出血熱	フィロ /不明	3? 10日	ヒト→ヒト感染は血液、体液、排泄物等との直接接触によりおこる*	インフルエンザ様症状で突発的に発症。発症5日目頃より、経幹部位の斑状丘疹が出現し、咽頭痛や嘔気、嘔吐、腹痛、下痢などの消化器症状がみられる場合もある。重症化すると鼻口腔・消化管出血。	特異的治療薬なく 対症療法のみ。	23? 25%
クリミア・ コンゴ出血熱	ブニヤ /家畜などの哺乳動物	5? 13日	ダニによる媒介以外にも、感染動物の血液や組織との接触や、患者の血液、体液との接触によっておこる。	インフルエンザ様症状で突発的に発症。2? 3日後より咽頭痛、結膜炎、黄疸、羞明及び種々の知覚異常が出現。この頃より粘膜および皮膚の点状出血がみられ、進行すると大紫斑、重症化すると全身出血、死亡例では消化管出血が著明。	リバビリンが有効 である可能性がある (用法は下段参照)。	15? 30%
ラッサ熱	アレナ /マストミス (野ネズミ)	7? 21日	マストミスによる咬傷や、その糞尿や血液から感染する。ヒトからヒトへの感染は血液、体液、排泄物等との直接接触によりおこるが、咽頭部からの飛沫による感染もおこる。	発熱や全身倦怠感から突発的に発症し、比較的緩徐に進行。3? 4日目に大関節痛、咽頭痛、咳、筋肉痛、次いで心臓部痛、後胸部痛、嘔吐、悪心、下痢、腹痛などがみられる。重症化すると顔面頸部の浮腫、粘膜 (消化管) 出血、心臓胸膜炎、脳炎、ショックなど。妊婦は重症化しやすく、胎児死亡率は約95%。治療後に難聴を残す (25%)。	リバビリンが有効。 初回10錠 (2g)、その後、20錠/日を4日間、10錠/日を6日間経口投与する。	約1% (入院患者の約15%)

\* 空気感染による事例はないが、実験レベルではエアロゾルの空中散布によっても高い感染力がみられることが報告されている。

### ウイルス性出血熱の病原体の特徴および臨床的特徴

## 【疾患の詳細】

### ウイルス性出血熱 (Viral hemorrhagic fever)

(エボラ出血熱、マールブルグ病、クリミア・コンゴ出血熱、ラッサ熱)

ウイルス性出血熱は、フィロ Filo、ブニヤ Bunya、アレナ Arena およびフラビ Flavi という 4 つのウイルス科に属するウイルスによって起こされる発熱と出血を主症状とする疾患の総称で、数多くの疾患が含まれる。ここでは特にバイオテロの観点から、ヒトからヒトへの感染が起こり、かつ、致死率が高く、バイオセーフティレベル 4 に分類されている、エボラ出血熱、マールブルグ病、クリミア・コンゴ出血熱、ラッサ熱の 4 つの疾患について記載する。これらの疾患は CDC の生物兵器カテゴリー分類でも、カテゴリー A に分類されている。また、我が国の感染症新法においても一類感染症に分類されている。

#### 1. 病原体の特徴

エボラウイルスはフィロウイルス科 (Filoviridae) に属する。短径が 80~100nm、長径が 700~1,500 nm のひも状、ゼンマイ状等の多形性を呈する 1 本鎖 RNA ウイルスである (図 1)。ザイール、スーダン、アイボリーコースト、レストンの 4 種があるが、ザイール種が最も強い病原性を示し、次いでスーダン種で、レストン種はヒトには病原性を示さないとされている。自然界における宿主は現在も不明である。レストン種を除きアフリカ中央部に分布している。

マールブルグウイルスはエボラウイルスと同じフィロウイルス科である。抗原性は異なり交差しないが、電顕上の形態は酷似している。自然界における宿主は現在も不明である。アフリカ中東南部に分布している。

クリミア・コンゴ出血熱ウイルスはブニヤウイルス科 (Bunyaviridae) に属する。粒子径 90~110 nm の球形を呈する、1 本鎖 RNA ウイル

スである。自然界では野生、家畜などの哺乳動物 (ウシ、ヤギ、ヒツジなど) が自然宿主で、ダニ (Hyalomma 属) が媒介する。ウイルスはダニ-ダニ間、および、動物-ダニ間でも維持されている。アフリカ全土、中近東、中央アジア、インド、東欧、中国 (新疆) に分布している。

ラッサウイルスはアレナウイルス科 (Arenaviridae) に属する。粒子径 110~130 nm の球形を呈する、1 本鎖 RNA ウイルスである。ヒトに病気を起こすアレナウイルス科のウイルスには他に、マチュポ (ボリビア出血熱)、フニン (アルゼンチン出血熱)、グアナリト (ベネズエラ出血熱)、サビア (ブラジル出血熱) の 4 種が知られており、いずれも南米に存在する。ラッサウイルスの自然宿主は野ネズミ (マストミス) であり、西アフリカ一帯に分布している。マストミスは輸入禁止対象動物に指定されている。

これらの出血熱ウイルスはすべてエンベロープを持ち、消毒薬抵抗性は高くない。0.05% (500 ppm) 次亜塩素酸ナトリウムなどで速やかに失活される。自然界での安定性などについては不明だが、ウイルスがエアロゾルなどで散布された場合には、紫外線などの作用によって数時間以内に感染力は消失する。

#### 2. 主な臨床像

##### a. エボラ出血熱:

自然界からヒトへの感染経路は不明である。ヒトからヒトへの感染は血液、体液、排泄物等との直接接触によりおこる (汚染された手指から、目や口へ入るルートが最も一般的)。空気感染による事例はないが、実験レベルではエアロゾルの空中散布によっても高い感染力がみられることが報告されている。潜伏期間は 3~21 日で、平均 1 週間であるが、針刺しによる場合は短く、接触感染の場合は長い。潜伏期間にも他への感染力があるかどうかはわかっていない。発症は突発的で症状の進行も早い。初期症状は発熱、頭痛、全身倦怠感、筋肉痛、関節痛、咽頭痛などのインフルエンザ様症状がほぼ 100%にみられ、衰弱も強い。次いで下痢、