

嘔吐、腹胸部痛が続く場合もある。一過性の皮膚発疹、結膜炎 (red eyes)、滲出性の咽頭炎、黄疸、浮腫などが見られる場合もある。発症3日後から出血傾向が見られる。点状出血、躯幹部出血に続き、消化管出血があらわれる。死亡例の90%以上で重篤な出血が見られている。致死率は50~90%、平均約70%と極めて死亡率が高い。

b. マールブルグ病:

自然界からヒトへの感染経路は不明である。ドイツにおける37名の集団発生(1967年)においては、アフリカミドリザルの血液や組織との接触によるものであったが、アフリカ(ケニヤ等)での発生例にはサルは無関係であった。ヒトからヒトへは血液、体液、排泄物との濃厚接触及び性的接触によりおこる。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を示すことが報告されている。潜伏期間は3~10日間である。発症は突発的で、発熱、頭痛、筋肉痛などのインフルエンザ様症状で始まる。発症5日目頃より、躯幹(胸部、背部)優位の斑点状丘疹が出現し、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・消化管出血が見られ、多臓器不全となる。致死率は23~25%である。

c. クリミア・コンゴ出血熱:

自然宿主は野生および家畜などの哺乳動物で、ダニが媒介する。ヒトへの感染は、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もおこる。血液と体液は感染力がきわめて強い。空気感染による事例はない。潜伏期間は、ダニ咬傷による場合は1~3日間で最長9日間であるが、接触感染による場合は通常5~6日間で最長13日間である。発症は通常突発的で、発熱、頭痛、筋肉痛などのインフルエンザ様症状、腹痛、嘔吐がみられ、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(めまい、不穏、興奮、傾眠など)などが現れる。肝腫大やリンパ節腫脹もみられる。この頃より粘

膜および皮膚の点状出血がみられ、進行すると大紫斑も生ずる。重症化するとさらに全身出血、血管虚脱を来し、死亡例では消化管出血が著明である。肝・腎不全も出現する。死亡は通常第2週病日目におこる。致死率は15~30%である。

d. ラッサ熱:

自然宿主であるマストミスによる咬傷や、その糞尿や血液から直接(傷口から侵入、エアロゾルを吸入など)もしくは間接的(汚染された食物を食べるなど)に感染する。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起こりうる。潜伏期間は1~3週間で、発熱(稽留熱もしくは間歇熱)や全身倦怠感から突発的に発症し、比較的緩徐に進行する。3~4日目に大関節痛、咽頭痛、咳、筋肉痛、次いで心窩部痛、後胸部痛、嘔吐、悪心、下痢、腹部痛などがみられる。重症化すると顔面頸部の浮腫、粘膜(消化管)出血、心嚢胸膜炎、脳炎、ショックなどがみられる。妊婦は重症化しやすく、胎児死亡率は約95%である。治癒後に、ろう(難聴)を示すことが25%以上ある。通常のラッサウイルス感染では約80%が軽症あるいは不顕性感染となり、残りの20%が重篤な病態に陥る。ラッサ熱による入院患者の約15%が死亡するが、全体的な死亡率は約1%である。しかし、不定期な流行時には、死亡率が50%におよぶ場合もある。

3. 臨床検査所見

a. 血液生化学検査

ウイルス性出血熱に特徴的な血液生化学検査所見はないが、初期の好中球増加、リンパ球減少、肝機能異常(GOT、GPT上昇)、LDH上昇、血小板減少や凝固時間の延長などDICの徴候を示す凝固系異常などがみられる場合がある。

b. 画像検査、その他

ウイルス性出血熱に特徴的な画像所見等はないが、クリミア・コンゴウイルス出血熱では肝腫大が、ラッサ熱では胸水や心嚢水貯留がみ

られる場合もある。エアロゾル曝露による感染が起こった場合に、肺野に異常陰影が出現するかどうかについてはわかっていない。

4. 確定診断

医師が臨床的にウイルス性出血熱を疑った場合、国立感染症研究所 感染症情報センターへ相談する。臨床症状や臨床検査所見からは、ウイルス性出血熱の確定診断はできないため、確定診断には実験室診断が必要となる。国内では、国立感染症研究所（ウイルス第1部）でのみ対応可能である。また、バイオテロ以外でこれらに感染する可能性は、流行地での感染以外には考えにくいいため、これらの地域への渡航歴の有無は、重要な情報となる。なお、急性期の患者の血液中には、大量のウイルスが含まれるため検体の取り扱いには十分注意する。使用した注射器等は直ちにオートクレーブ等によりウイルス不活化を行う。

検体：

1) 血清：安全キャビネット等の設備が無い場合、凝固血液を国立感染症研究所に運ぶ。可能な場合は常法による。ただし、血液凝固塊、血液中にウイルスが存在する可能性があるため、血清分離等に用いた試験管、ピペット、血液凝固塊等は必ずオートクレーブ処理する。血清は、国立感染症研究所へ運ぶ。

2) 検体の包装等：国立感染症研究所の「感染性材料(病原体等及び診断用のヒトあるいは動物の検体)の輸送に関するマニュアル(持参の場合)」(問い合わせ先：国立感染症研究所 業務課 TEL: 03-5285-1111)に従って、基本型三重包装容器に検体を入れる(図1)。検体は、必ず持参する。

国立感染症研究所では、RT-PCR法、抗原検出ELISA法、抗体検出法(ELISA, 間接蛍光抗体法)を整備している。急性期には、RT-PCR法や抗原検出ELISA法により病原ウイルスの遺伝子や蛋白を検出する。回復期には、ウイルスが消失し抗体が上昇するので抗体検出法(ELISA, 間接蛍光抗体法)により抗体の有無を測定する。抗体検査には、急性期と回復期の

ペア血清が必要である。

これらの検査で、次のいずれかが満たされた場合、「エボラウイルス感染症」とする。

- 被験検体から出血熱ウイルスが分離された。
- 被験検体から RT-PCR 法で出血熱ウイルス遺伝子が検出された。
- 被験検体から抗原検出 ELISA 法で、出血熱ウイルス蛋白が検出された。
- 抗体検出法で判定された急性期と回復期に採取されたペア血清の出血熱ウイルスに対する抗体価が、有意に(4倍以上)上昇した。
- 次の場合、「出血熱ウイルス感染」を疑う。
- IgM-capture ELISA で、EBO-NP に対する特異的 IgM 抗体が検出された。

5. 治療

a. 薬物療法

エボラ出血熱およびマールブルグ病： 特異的な治療薬はなく、対症療法のみである。回復期患者血清もしくは全血の投与や、血球吸着・透析を用いた治療経験の報告もあるが、これらの有効性については証明されていない。実験的には、精製ウマ抗 IgG 抗体や抗エボラ GP モノクローナル抗体などについて研究されているが、いずれも明らかな効果は証明されていない。リバビリンは、エボラおよびマールブルグウイルスに対しては抗ウイルス作用を有さない。in vitro の系では、IFN- α や S-adenosylhomocysteine (SAH) hydrolase がウイルスの複製を抑制することが示されているが、サルに対する IFN- α 投与実験ではほとんど効果がない(発症と死亡を1日遅らせただけ)ことが報告されており、いずれも臨床的な有効性については不明である。ただし、特にエボラ出血熱は非常に致死率が高いため、IFN や回復期患者血清などを用いた臨床試験をおこなう意義はあると思われる。

クリミア・コンゴ出血熱： 効果が立証された特異的な治療薬はなく、基本的には対症療法が中心となる。ただし、リバビリンがクリミア・コンゴウイルスの増殖を抑制することや、実際

に患者に投与されて効果が認められたとする症例報告があるため、本疾患に対しては、リバビリンを使用する意義はあると思われる（下記のラッサ熱に対する用量・用法を参照）。回復期患者血清の使用も報告されているが、明らかな効果は証明されていない。

ラッサ熱： リバビリンの有効性が証明されている。発病後6日以内に開始すれば死亡率を1/10に減らすことができると報告されており、発病後はできるだけ早期に投与開始する。国内には経口薬しかないため、初回10錠（2g）、その後20錠（4g）分4日を4日間、次いで、10錠（2g）分4日を6日間経口投与する（静注が使用できる場合：初回量として30mg/kg静注に続き、15mg/kgを6時間毎に4日間、その後さらに7.5mg/kgを8時間毎に6日間投与する）。接触者に対する発病予防の場合は、10錠/日（6時間毎の分4）で7日間投与する。リバビリン使用中は、溶血性貧血などの重篤な副作用の出現に注意する。また、催奇形性が報告されており妊婦には投与禁忌となっているが、ラッサ熱が妊婦では重症化しやすいこと、胎児死亡率が高率であることを考慮して治療適応を決める必要がある。

b. その他治療上の留意点

ウイルス性出血熱を疑った場合には、患者の隔離が必要となる。接触者についても厳重な監視下におく。感染者の診察および、血液、体液、排泄物の取り扱いには必ず手袋、マスク（空気感染は証明されていないが、N95マスクを使用する）、ゴーグル、ガウン、長靴などを使用し、接触感染を防ぐ（図2）。患者の使用物、接触物はすべて病室から出す前にオートクレーブ、薬液消毒などの処理を行う。症状が改善した後も、尿中や精液中などに長期間（～発病3ヶ月後）ウイルスが検出されることがあり、隔離の解除はこれらが陰性になったことを確かめてからおこなう必要がある。

対象療法としては、輸液・電解質補正、輸血、DIC対策、2次感染予防のための抗生物質の投与のほか、酸素投与、血圧維持などの補助的療法も必要となる。

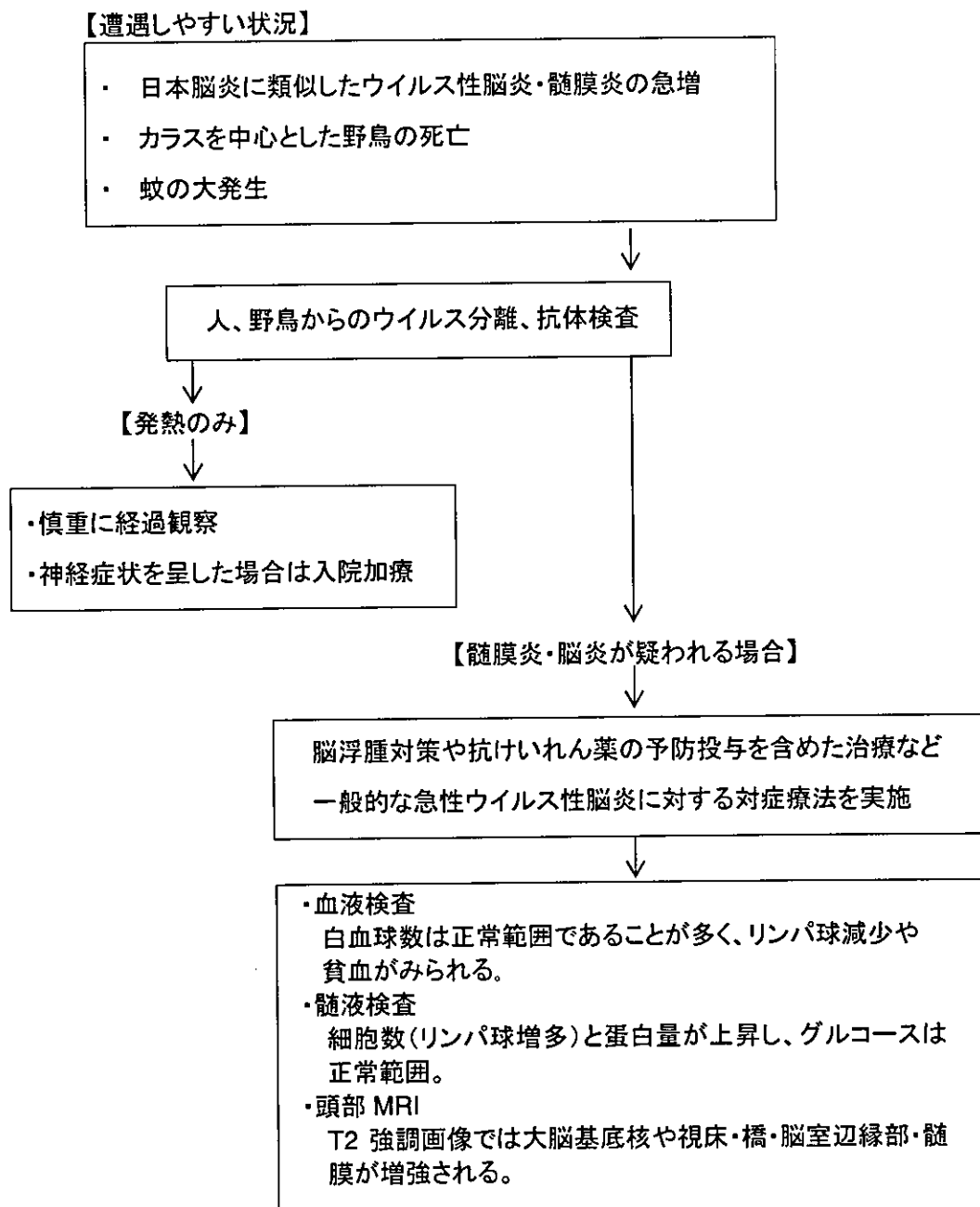
6. 予防(ワクチン)

エボラ出血熱、マールブルグ病、クリミア・コンゴ出血熱、ラッサ熱のいずれにも予防ワクチンはない。

【疾患全体のサマリー】

ウエストナイル熱／脳炎 (West Nile fever/Encephalitis)

バイオテロが疑われる状況と対応



病原体の特徴

起炎病原体:ウエストナイルウイルス
RNA ウィルス
エンベロープ(+)

ウエストナイル感染症病態分類と潜伏期

・ウエストナイル熱、髄膜炎、脊髄炎、脳炎
80%は不顕性感染
・潜伏期 2-15 日

感染経路

蚊による媒介
・感染蚊による吸血。
輸血・臓器移植による感染
・ヒトからヒトへの直接の感染はない。
その他の感染経路
・ウイルスを濃縮した場合、それを吸入することで経鼻感染(経嗅神経感染)する可能性はある。

臨床症状

ウエストナイル熱
・発熱
・強い倦怠感
・頭痛、筋肉痛
ウエストナイル髄膜炎・脊髄炎
・筋力低下
・項部硬直
・弛緩性麻痺
・激しい頭痛
ウエストナイル脳炎
・運動失調
・意識低下
・痙攣、振戦

検体の種類

ウエストナイル熱
・血清または血漿
ウエストナイル髄膜炎・脳炎
・髄液
・血清または血漿

検体の採取法

血清・血漿
・末梢血から採血し、常法に従い血清あるいは血漿を分離する。

髄液

・神経症状のある患者からは髄液を採取する。
・発症早期ではウイルス分離の可能性が高いため、ただちに凍結保存する(-80°C)。

検体の輸送法

・血液、髄液はカルチャーボトルで冷蔵状態または冷凍状態で輸送
・死亡鳥の脳、肝臓、脾臓、腎臓等の臓器の場合は、冷凍状態で輸送

微生物学的検査法

<病原体診断>

・遺伝子検出:
リアルタイム RT-PCR (TaqMan 法による)
・ウイルス分離:
蚊由来 C6/36 細胞、Vero 細胞、BHK 細胞等を用いる。

<血清抗体価検査>

・IgM 捕捉 ELISA 法、中和抗体測定
・髄液中の IgM 抗体検出は、中枢神経でのウイルス増殖を示唆するので重要である。

治療の要点

・脳浮腫対策
・抗痙攣薬の予防投与
・全身管理(補液、酸素吸入、昇圧剤など)

初期治療

・入手可能であれば、抗ウエストナイルウイルス抗体価の高いγグロブリン製剤による受動免疫療法



図1. ウエストナイルウイルスの分布地域(赤)、日本脳炎ウイルスの分布地域(緑)、オーストラリアのクンジンウイルス(橙)は遺伝子解析上ウエストナイルウイルスである。

国立感染症研究所ホームページより

<http://www.nih.go.jp/vir1/NVL/WNVhomepage/WN.html>



ウエストナイルウイルス感染で死亡したカラス

(国立感染症研究所 高崎智彦博士提供)

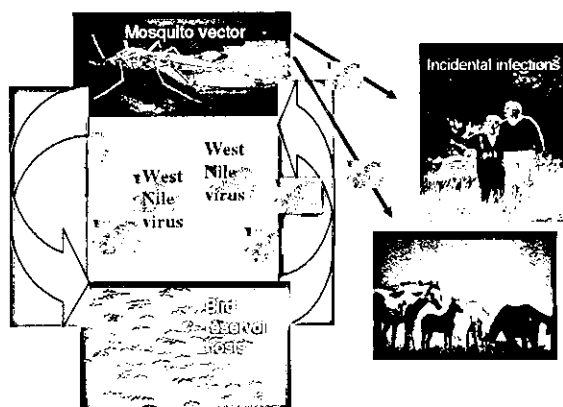
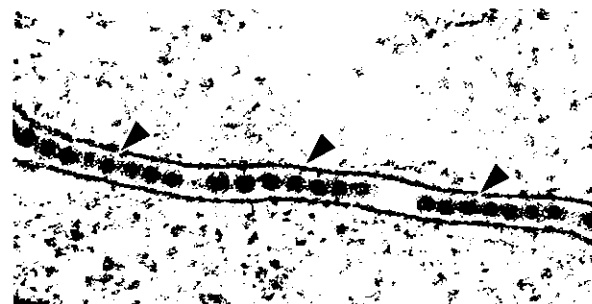


図2 ウエストナイルウイルスの感染経路

CDC ホームページより(写真)



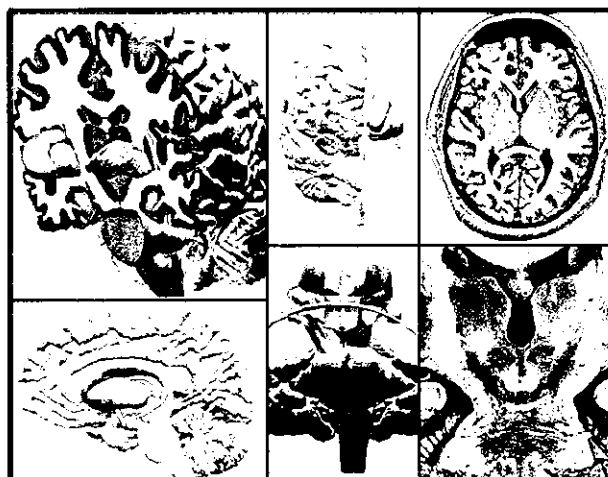
Vero 細胞で増殖したウエストナイルウイルス(矢頭)の電子顕微鏡像(多数の粒子が並んでいる)

(国立感染症研究所 高崎智彦博士提供)



図3.ウエストナイル熱患者の発疹(腹部)

Dr. Dayna Ferguson (CDC-EIS DAPHT) 提供



ウエストナイル脳炎における病変部位;主な病変部位は、基底核・視床・橋である。

CDC WNV ホームページより

【疾患の詳細】

ウエストナイル熱／脳炎

(West Nile fever/Encephalitis)

1. 病原体の特徴

ウエストナイルウイルスは、(+)極性の一本鎖RNAの遺伝子を持ちエンベロップを有する直径40～50nmの球形ウイルスである。1937年にウガンダのウエストナイル地方で発熱した女性から分離された。トリが自然宿主である。終末宿主としてヒト・ウマなどがあげられる。ウエストナイルウイルスはアフリカ、ヨーロッパ、中東、中央アジア、西アジア、オーストラリア(クンジンウイルス)など広い地域に分布しており、日本脳炎ウイルスとの混在地域はインド・パキスタンである(図1)。1999年夏にそれまで西半球には存在しなかったウエストナイル熱・脳炎がはじめてニューヨークで流行した。越冬したウイルスはその後米国で活動範囲を拡げ、米国ではその後毎年多くの患者が発生している(表1)。

表1 米国における発生状況

年	1999	2000	2001	2002	2003
発生州数	4	12	26	40	46
患者数	62	18	42	4156	9862

米国で感染が確認された鳥の種類は225種以上、哺乳類は28種以上におよぶ。媒介蚊は、主にアカイエカやコガタアカイエカなどのイエカ属であるが、ヤブカ属の蚊にも媒介能力があり、媒介可能な蚊の種類は、米国では49種類以上と日本脳炎ウイルスに比べて多岐にわたる。鳥類は暴露に続いて2～10日間以上ウイルス血症をきたす。ヒトや馬は終末宿主であり、ウイルス血症は認められるがウイルス量は低い(図2)。

2. 主な臨床像

人における潜伏期間は2から15日で、多くは不顕性感染(約80%)に終わる。髄膜炎、

脳炎を発症しない場合は急性熱性疾患であり、症状は通常3日から6日程度で消失する。ヒトの発病1日前から約5日間はウイルス血症が存在する可能性がある。ウイルス血症の期間は、平均6.2日間(1から11日間)である。ウエストナイル熱の臨床症状は発熱、強い倦怠感、頭痛、背部痛、筋肉痛、眼痛、食欲不振、嘔吐などである。また、リンパ節腫脹や頸部、体幹、四肢に発疹が認められることもある(図3)。ギラン・バレー症候群様の筋力低下を来たすこともある。実際、この筋力低下はポリニューロパチーの結果であり、剖検例からも脊髄神経根に著明な炎症所見を認めたと報告されている。しかし、最近の知見ではむしろ弛緩性麻痺(ポリオ様)の症状を呈する症例が多く脊髄前角細胞の破壊が主たる原因であると考えられている。

さらに重篤な症状として、激しい頭痛、高熱、筋力低下、弛緩性麻痺および方向感覚の欠如、運動失調、錐体外路症状、意識低下、眼痛、昏睡、振戦、痙攣などの髄膜炎、脳炎症状が挙げられ、感染者の約1%が重篤な症状を示すとされている。重症例は高齢者に多くみられ、死亡率は髄膜脳炎患者の約10%である。しかし、脳炎を発病する危険性は小児を含めて全年齢層にある。そのほか、心筋炎、膵炎や肝炎を引き起こすこともある。

3. 臨床検査所見

血液検査では白血球数は正常範囲であることが多く、リンパ球減少や貧血がみられることもある。脳炎患者では低ナトリウム血症がみられる。

髄膜炎や脳炎症例では髄液検査が必須である。細胞数(リンパ球増多)と蛋白量が上昇し、グルコースは正常範囲である。脳炎症例のMRIでは、T2強調画像では大脳基底核や視床・橋・脳室辺縁部・髄膜が増強される。これらの病変部位は日本脳炎の場合と類似する。

4. 確定診断

検体として血清や脳脊髄液を用い、ウイルスRNAやウイルス分離が行われる。リアルタイム

△ RT-PCR 法 (TaqMan 法) によりウイルス RNA を検出する方法は検出感度が高く、特異性にも優れている。蚊由来 C6/36 細胞、Vero 細胞、BHK 細胞等を用いたウイルス分離は発病早期の血液または脳脊髄液から可能である。

ウイルス分離できなかった場合は血清診断に頼らざるを得ない。しかし、血清診断は、日本脳炎血清型群に属するウイルス間での交叉反応があるため、注意を要する。実際的には ELISA 法、中和試験、補体結合試験、赤血球凝集抑制反応試験などが用いられている。IgG 捕捉 ELISA、補体結合試験、赤血球凝集抑制反応は他のフラビウイルスに対して交叉反応を示す。IgM 捕捉 ELISA 法でも、日本脳炎と極めて近い抗原性を示すため、多少の交叉反応を示す。感染しているフラビウイルスを鑑別するためには、中和試験が最も特異的である。急性期と回復期の血清または髄液での中和抗体価が 4 倍以上上昇すれば、陽性と判断できる。ベア血清の採取には 2 週間以上の期間を空けることが望ましい。これらの検査は、国立感染症研究所ウイルス第一部で可能である。

5. 治療

ウエストナイルウイルス感染に対する特異的治療法はない。脳炎を発症した場合は、脳浮腫対策や抗けいれん薬の予防投与を含めた治療など一般的な急性ウイルス性脳炎に対する治療を行う。抗ウエストナイルウイルス抗体価の高い γ グロブリン製剤による受動免疫療法も、臓器移植等により感染した患者に対して臨床試験段階であるが用いられ始めている。

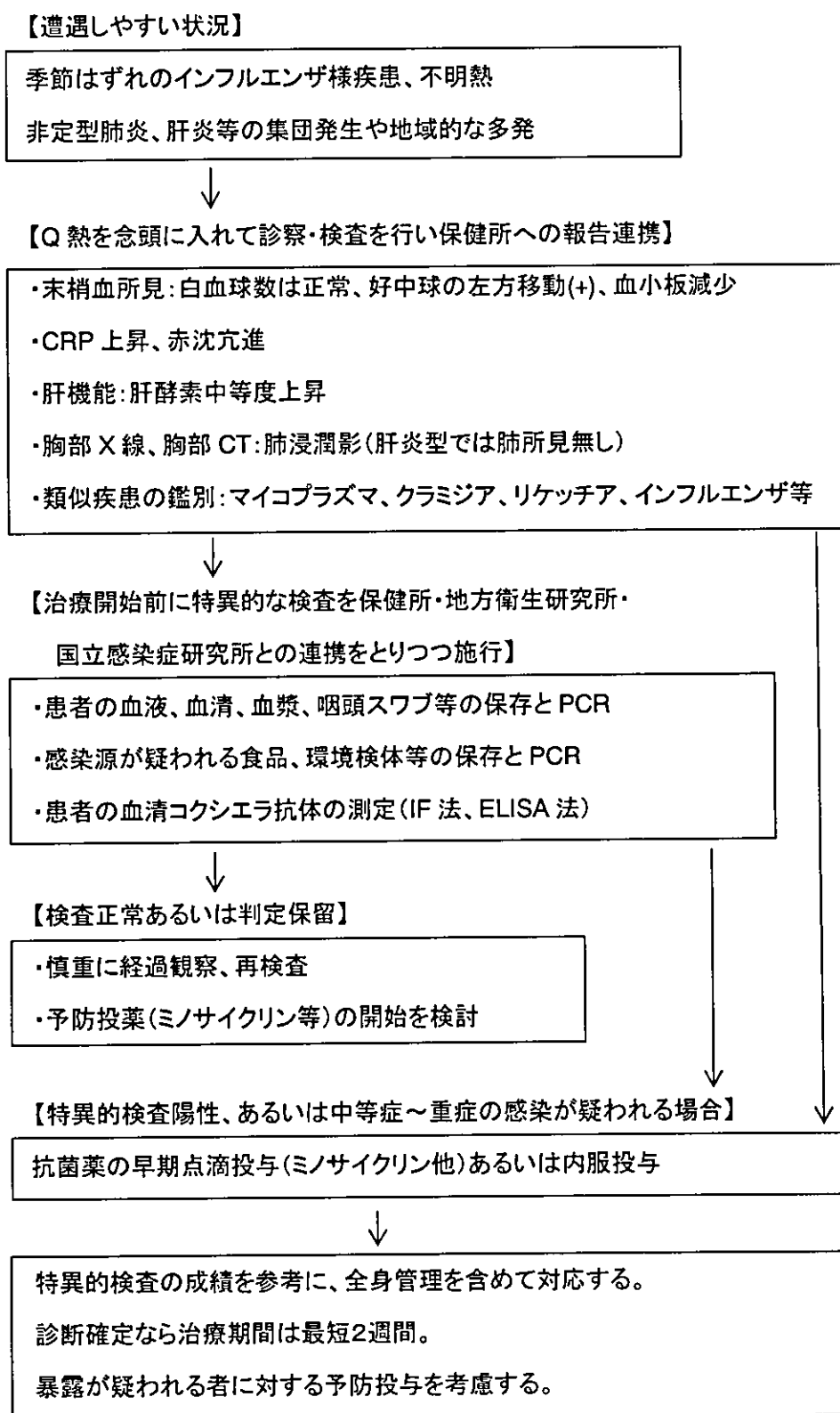
6. 予防(ワクチン)

ウエストナイルウイルス感染に対してウマ用不活化ワクチンが、米国で 2001 年より承認され使用されているが、ヒト用のワクチンはまだ臨床試験の段階である。

【疾患全体のサマリー】

Q 熱 (Q fever)

バイオテロが疑われる状況と対応(Q熱)



病原体の特徴

起炎病原体:コクシエラ・バーネティ
(*Coxiella burnetii*)
偏性細胞内寄生菌

潜伏期間と伝播可能期間

潜伏期間:2~4週間(平均20日間)
伝播可能期間:自然界では長期に感染性を維持

感染経路

- ・自然界では多くの動物やダニが保菌
- ・不顕性感染している動物(ウシ、ヤギ、ヒツジ、ネコなど)から感染
- ・感染動物の分娩時に発生するエアロゾルや汚染された塵埃などの吸引
- ・非殺菌生乳の飲用
- ・ヒトからヒトへの感染はまれ
- ・パイオテロでは感染性のエアロゾルの散布や食品への混入がありうる

臨床症状

- ・急激な発熱、頭痛、眼球後部痛、筋肉痛、食欲不振、全身倦怠感などのインフルエンザ様症状
- ・肺炎症状
- ・肝炎症状

検査所見

- ・末梢血白血球数正常、血小板減少、貧血
- ・CRP上昇、赤沈亢進
- ・肝酵素の上昇
- ・X線・CTにて肺浸潤影

検体の種類ならびに採取法

ヒト材料
血液、血清、血漿、咽頭スワブなど
環境・食品材料

検体の保存・輸送法

- ・組織、臓器は冷蔵状態にて輸送
- ・血液、血清、血漿、咽頭スワブは冷蔵にて輸送
- ・全血は凍結せずに冷蔵、他は採取直後に輸送できない場合は-80℃

微生物学的検査法

病原体検出法

- ・分離培養法
実験小動物や発育鶏卵、培養細胞に接種・分離
- ・抗原検出法
ヒメネス染色、ギムザ染色、免疫蛍光抗体法
- ・遺伝子検出法
Nested PCR法、Real Time PCR法、LAMP法

血清抗体測定法

- ・間接蛍光抗体法(IF法)
IFAキット(Focus社製他)
- ・酵素免疫抗体法(ELISA法)
ELISAキット(PanBio社製他)

治療の要点

- ・Q熱では早期から有効抗菌薬(テトラサイクリン系やマクロライド系)を投与。重症例ではミノサイクリンの点滴静注
- ・重症例では全身管理(補液、酸素吸入など)
- ・治療期間は2週間

初期治療

- 点滴静注
- ・ミノサイクリン点滴静注(成人:200mg、分2)
- ・小児、妊婦ではマクロライド系薬(エリスロマイシン)の点滴静注(40~50mg/kg/日、分2)

内服治療

- ・ミノサイクリン(成人:200mg、分2)
- ・クラリスロマイシン(成人:400mg、分2
小児:400mg、分2)
- ・ニューキノロン薬も効果が期待できる。

【疾患の詳細】

Q 熱 (Q fever)

1. 病原体の特徴

Q 熱は *Coxiella burnetii* により引き起こされる人畜共通感染症の総称である。通常反芻動物（ウシ、ヒツジ、ヤギ）が感染保有している。イヌやネコさらにトリにおいても病原体が確認され、特に胎盤において高濃度に増殖する。ヒトには感染した動物の出産時の胎盤、尿、糞便、乳汁への接触、病原体を含むエアロゾルの吸入により感染する。未殺菌生乳からの経口感染もあり得る。*C. burnetii* は、従来リケッチアとして扱われてきたが、偏性細胞内寄生性のレジオネラ目コクシエラ科コクシエラ属に分類された。属名はダニ由来の Nine Mile 株を同定した Cox, H.R. に、種名は不明熱患者から本菌を同定した Burnet, F.M. に由来する。大きさは 0.2~0.4 μm のグラム陰性桿菌。感染細胞内に孢子様構造の small-cell variant (SCV) と大きな多形態の large-cell variant (LCV) が混在する。本菌は熱や乾燥などに極めて抵抗性が強い。また、相変異を起こし I 相菌、II 相菌と区別するが、II 相菌はもっぱら実験室内で観察される。

2. 主な臨床像

感染してもほとんどの人は不顕性感染で終わる。発症する場合の臨床症状は、約 2 週間の潜伏期間を経て、突然の高熱、悪寒、頭痛、悪心、激しい倦怠感、筋肉痛といったインフルエンザ様症状を示す。胸痛を伴うことが多い。多くは無治療であっても 7~10 日で回復するが、一部重症化することもあるので注意を要する。これを急性 Q 熱と呼ぶ。肝炎型や異型肺炎型などの呼び方もあるが、インフルエンザ様の発熱で発症し、季節はずれのインフルエンザ様症状が診断の端緒となる。肺炎のない症例でも、び慢性の肉芽腫性変化を伴う肝腫大、脾腫、右上腹部痛など肝炎型症例が報告される。このほか髄膜脳炎、溶血性貧血、縦隔リンパ節腫脹、結節性紅斑、甲状腺炎、すい臓炎、視神経炎がある。

さらに、心臓弁膜症や臓器移植後の患者、免疫不全病などの重篤な疾患がある人では、慢性 Q 熱に進展する可能性がある。慢性 Q 熱の 80% を心内膜炎型が占め、慢性肝炎型が続く。慢性 Q 熱による心内膜炎は亜急性細菌性心内膜炎に似て大動脈弁を侵すことが多い。慢性肝炎型は結核やサルコイドーシス、ヒストプラズマ症と鑑別を要する。

また、胎盤などで急速に増殖するために妊娠初期に感染すると自然流産を引き起こす可能性がある。

3. 臨床検査所見

a. 血液生化学検査ほか

CRP 上昇や ESR 亢進などの炎症所見がある。感染者の 90% が正常な白血球数を示すものの、白血球数低下、増加の報告もある。もっとも一般的な異常は血小板減少症であり、肝逸脱酵素の上昇は 85% 胆道系酵素の上昇は 50% にみられる。

C. burnetii は急性期の血液から遺伝子が検出されることがある。回復期は特異的な CF 反応、凝集抗体が現れる。通常 IF 法が用いられる。急性期患者での血清では II 相菌に対する抗体が I 相菌に対する抗体より優位である。急性期と回復期のペア血清を測定する。

b. 画像検査その他

肝炎型では胸部レントゲンに異常を認めないが、およそ 2 週目に肺炎像がしばしばみられる。腹部 CT では軽度から中等度の肝脾腫がみられる。

4. 確定診断

a. 検体の採取、輸送、保存など

ヒトからの材料は血液、血清、血漿、咽頭スワブなどを採取する。動物からの材料は血液、血清、乳、脾臓、胎児、胎盤、腔ぬぐい液などを採取する。食品や環境材料はそのまま密封容器に採取する。血清、血漿、咽頭スワブ、食品や環境材料は冷蔵または -80°C にて保存・輸送する。血液、組織や臓器においては冷蔵状態にて輸送する。

b. 微生物学的検査法

1. 病原体検出法

・分離培養法

マウスまたはモルモットの腹腔に臨床材料を接種し、血液、脾臓から分離株を同定する。スキッドマウスや免疫抑制剤を投与したマウスを用いると効率が良い。発育鶏卵を用いる場合は、卵黄嚢内接種により菌を増殖させ、細胞培養の場合では、BGM (buffalo green monkey: アフリカミドリザル腎臓) 細胞などを用いる。これらの操作はいずれも P3 レベルの感染実験が可能な設備を要し一般的ではない。

・抗原検出法

臨床検体を直接ヒメネス染色やギムザ染色、あるいは免疫蛍光抗体法にて染色。

・遺伝子検出法

C.burnetii の外膜タンパクをコードする *com1* 遺伝子をターゲットとした Nested PCR 法が行われている。主に、全血の Buffy coat 分画から検出を行っており、急性極期には血清中からの検出も可能である。また、簡便かつ迅速な新しい検出法の確立を目的に TaqMan probe を用いた Real Time PCR 法や LAMP 法が検討されている。(詳細は感染研の病原体検査マニュアルを参照されたい)

2. 血清抗体測定法

・間接蛍光抗体法 (IFA 法)

血清抗体測定 of 標準法として推奨されている。感染細胞あるいは精製抗原を用いる。感染細胞を用いる場合は細胞外の粒子の特異的な蛍光を認める場合を陽性とする。判定にはある程度の経験を要し、陽性コントロールをおいた判定が望ましい。急性期の血清では II 相菌に対する抗体価の上昇が I 相菌に比べ優位で、慢性期では I 相菌に対する抗体価の上昇が優位である。原則的に急性期と回復期のペア血清を用い、IgG 抗体価の 4 倍上昇が認められるものを陽性とする。シングル血清の場合、IgM 抗体価 16~32 倍以上あるいは IgG 抗体価 128~256 倍以上を陽性とする。シングル血清での判定は慎重を要する。(詳細は感染研の病原体検査マニュアルを参照されたい)

・酵素免疫抗体法 (ELISA 法)

輸入キットである ELISA キット (PanBio 社製等) による抗体測定も行われるようになってきている。ただしカットオフ値に近い低値陽性での判定は慎重に行う必要があり、IFA 法での確認や、両者が一致しない場合は Western blot での特異反応タンパクの確認が望ましい。

バイオテロ対応のポイント

現時点でも Q 熱の確定診断は比較的困難であり、患者の診断は検査成績と臨床像から総合的に判断する必要がある。血清抗体価の上昇はしばしば 1 ヶ月以上遅れる場合もあるので、現実的にはバイオテロでの対応では患者と感染源からの PCR による遺伝子の証明が優先されるであろう。

【疾患全体のサマリー】

狂犬病 (Rabies)

バイオテロが疑われる状況と対応

(国内で狂犬病の発生が現在ないことを前提にしている)

【遭遇しやすい状況】

- ・ 狂犬病ウイルスの暴露を受ける疫学的背景の無い人が狂犬病を発症
- ・ 狂犬病ウイルスの暴露を受ける疫学的背景が無い動物が狂犬病を発症
- ・ 狂犬病の流行を媒介しない動物種で狂犬病が連続して多数発生

狂犬病が発症もしくは疑われたヒトと動物の疫学的背景の調査
狂犬病の感染を媒介したと考えられる動物の特定

疫学調査により狂犬病の発生規模と経路、ヒトと動物の関与状況を確認

【疫学調査により狂犬病の発生経路が明らかとなった場合】

狂犬病の発生が単独(限局的)であったかどうかの確認

- ・ 関係者への狂犬病ワクチン接種等の予防的対応
- ・ 適切な疫学情報の収集と調査
- ・ 発生地域における感受性動物等の疫学調査(サーベイランス)
- ・ 発生した地域の飼育犬に対する狂犬病ワクチンの追加接種

【狂犬病の発生経路や感染源動物が不明な場合】

狂犬病感受性動物における潜在感染もしくは流行の調査

- ・ 関係者への狂犬病ワクチン接種等の予防的対応
- ・ 疫学調査(狂犬病の発生に関連する地域の特定)
- ・ 感受性動物のモニタリング
- ・ 発生に関連する地域の飼育犬への狂犬病ワクチン追加接種判断

病原体の特徴

起炎病原体: 狂犬病ウイルス (*Rabies virus*)
ラブドウイルス科リッサウイルス属マイナス鎖
1本鎖RNA型ウイルス

狂犬病の分類と潜伏期

- ・急性脳炎
- ・潜伏期: 20日~90日

感染経路

- ・感染動物による咬傷等(傷口、粘膜を介した神経組織へのウイルス暴露)

臨床症状

- ・初期: 発熱、食欲不振、倦怠感、感染咬傷を受けた四肢の疼痛や掻痒感、咽頭痛、知覚過敏
- ・中枢神経症状: 興奮性の亢進、嚥下困難、発声困難、筋痙縮、恐水症状、精神攪乱
- ・呼吸器系の痙縮、呼吸困難、不安感、おびただしい流涎、知覚錯誤
- ・病態: 急性かつ進行性。痙攣、攻撃的な神経症状が強く持続性となる。四肢の弛緩、脱力と反射の減弱が増強。
- ・昏睡状態となり呼吸停止とともに死亡

検体の検査法、種類と採取法

- ・抗原検出(蛍光抗体法、免疫染色): 角膜塗抹標本、頸部皮下毛根部の神経組織、唾液腺などの生検材料
- ・遺伝子検出: 唾液、髄液などの生検材料。剖検によって得られた脳組織。
- ・抗体検出: 血清、髄液(ワクチン未接種者)

検体の輸送法

- ・角膜塗抹標本は、風乾後に冷アセトン固定を10分間行ない再風乾して冷蔵もしくは冷凍状態で輸送。
- ・神経組織、唾液腺は未固定のままポリプロピレン袋あるいは遠心管に挿入(保管は-80℃で行う)して輸送。

治療の要点

- ・特異的治療法は無いため、患者に対する精神的支援が重要

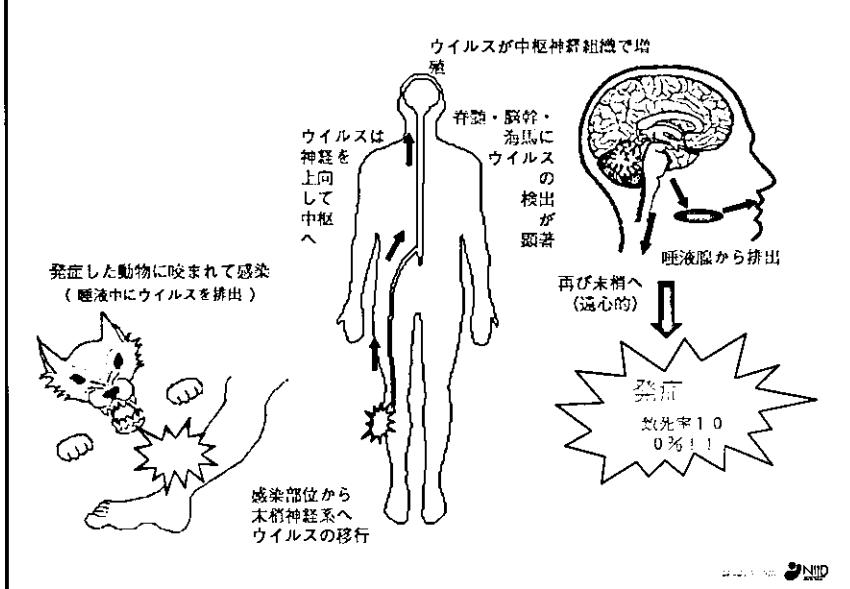
図1

アジア:ヒトの狂犬病の40%は15歳以下の子供



Courtesy of Dr.Channarong Mitmoonpitak, Thai Red Cross Society

図3. 狂犬病ウイルスの体内動態 (感染から発症まで)



【疾患の詳細】

狂犬病 (Rabies)

狂犬病 rabies : 世界保健機関 (WHO) によると、全世界で毎年 3 万 5000~5 万人が狂犬病によって死亡している。狂犬病で死亡するヒトの 90%以上が隣国のアジアである。(図 1)。1957 年以降、日本では狂犬病は発生しておらず、1970 年にネパールで野犬にかまれて帰国後に発症して死亡した輸入型の症例があるのみである。狂犬病は感染症法により 4 類感染症全数把握疾患に定められており、診断した医師は 7 日以内に保健所に届け出る必要がある。

1. 病原体の特徴(図 2、図 3)

病原体である狂犬病ウイルスは直径 75-80 nm、長さ約 180 nm の弾丸様形態をした 1 本鎖 RNA ウイルスであり、ラブドウイルス科、リッサウイルス属に分類される。ウイルスは神経親和性が高く感染部位近傍の末梢神経を介して求心性に中枢神経に侵入する。狂犬病ウイルスは比較的不安定なウイルスであり石鹼などの界面活性剤や有機溶媒によって不活化される。乾燥や熱で容易に不活化するが、唾液中では数時間安定である。

2. 病気の特徴

(1) 発症すれば治療不可 (100% 予後不良) : 発病は死亡を意味する。従って、発病した患者にとっては家族等による精神的支援が大変重要になる。

(2) 暴露後予防接種 (咬まれた後の予防接種) : 狂犬病ウイルスに暴露したヒトは速やかに複数回のワクチン接種を行ないウイルスの潜伏期間中に十分な防御抗体を誘導することで発病を防ぐ事ができる。咬傷を受けた後、直ちに傷口を流水石鹼で洗浄し、スケジュールを決めてワクチン接種を行なうことが重要である。

(3) 感染源 (主に発症動物の唾液中に排泄されたウイルス) : 通常、発症した動物に咬まれたり引っ搔かれたりしてできた傷口や粘膜面

からウイルスが侵入して感染する。発症した患者の神経組織、粘膜、尿中にもウイルスは排泄される。極めて稀ではあるが濃厚なウイルスによる気道粘膜感染の報告がある。「人から人」への伝播は極めて稀であり角膜や臓器の移植による発病事例がある。

(4) 長く不定な潜伏期間 (発病前の診断は不可) : 潜伏期間は発症の約 6 割で 1~3 ヶ月であるが、2 週間程度から 1 年以上の潜伏期間も見られる。咬まれた部位 (下肢よりも脳に近い上肢や頭部で発症までの期間が短い)、咬傷の程度 (深さ等)、衣服の上からの咬傷が否か、受傷後の傷の洗浄の有無等によって大きく異なる。

3. 自然界における分布と特徴 (図 4、図 5)

(1) 狂犬病の発生が無い国はまれ (世界中で流行) : 狂犬病が無いと見なされる国は、英国、豪州、ニュージーランド、日本、台湾、シンガポール、ハワイ州等の島嶼国と、一部スウェーデン、ノルウェー等に限定されている。

(2) 狂犬病の流行している動物種 (国や地域によって異なる) : アジア諸国ではイヌの狂犬病が流行しているが、アフリカではイヌ、ジャッカル、マングースで狂犬病の流行が見られ、中近東ではイヌ、オオカミ、マングース、中南米ではイヌ、コウモリ (吸血コウモリを含む)、北米ではアライグマ、スカンク、コヨーテ、コウモリ、ヨーロッパでは主としてキツネやタヌキが狂犬病の流行原因動物として知られている。

(3) 宿主域 (全ての温血動物 (ほ乳類) が感染する) : 狂犬病はイヌとヒトだけの病気ではない。ネコ、ハムスター等のペット動物、ウシ、ブタ等の家畜動物、キツネ、オオカミ等の野生肉食獣、その他全ての温血動物が感染して発病する。感染の機会が少ないことから僅かな症例しか知られていないが、海棲ほ乳類のアザラシにも狂犬病の発病が報告されている。ほ乳類で最も種類の多いげっ歯類も同様に感染し、またげっ歯類に次いで種類の多いコウモリは北米におけるヒトへの狂犬病感染動物である。全ての動物が同程度にヒトへの感染源となること

はないが、いったん狂犬病ウイルスがその地域の野生動物群に定着すると、ウイルスの根絶は不可能となる。

(注) リッサウイルス感染症(狂犬病を除くリッサウイルス)：狂犬病ウイルス以外のリッサウイルスによって起こり、狂犬病に病型が類似する感染症である。英国、豪州、東西ヨーロッパ、アフリカ、中近東等の特定地域に分布している。ヒトのリッサウイルス感染症は稀であり、これまでに9例の患者が報告されている。ヒトはリッサウイルスに感染したコウモリに咬まれることによって発症する(モコラウイルスはトガリネズミとの接触が原因と考えられている)。現在、日本では狂犬病と同様にリッサウイルス感染症の発生もコウモリからリッサウイルスが分離された報告もない。治療等は基本的に狂犬病のそれに準じるが、予防を目的としたリッサウイルス感染症のためのワクチンやイムノグロブリンはない。ヨーロッパでは、ウイルス検査にたずさわる専門家や研究者、コウモリの専門家、動物の輸入販売業など感染源となる野生動物との接触頻度の多い職種はリッサウイルス感染症のリスクグループと考えられ、発症予防のために狂犬病ワクチンの接種が推奨されている。

4. 主な臨床像

感染から発症までの潜伏期間は咬まれた部位等によってさまざまであるが、一般的には1～2カ月である。発熱、頭痛、倦怠感、筋痛、疲労感、食欲不振、悪心・嘔吐、咽頭痛、空咳等の感冒様症状ではじまる。咬傷部位の疼痛やその周辺の知覚異常、筋の攣縮を伴う。脳炎症状は運動過多、興奮、不安狂躁から始まり、錯乱、幻覚、攻撃性、恐水発作等の筋痙攣を呈し、最終的には昏睡状態から呼吸が停止して死にいたる。

臨床診断では患者の海外渡航歴と感染の原因と考えられる動物との接触が重要な手がかりとなる。とくに、ウイルス検査にたずさわる専門家や研究者、野生動物の専門家、動物の輸入販売業など海外で感染源となる動物との接

触機会が多いと考えられる職種は狂犬病の発症リスクグループと考えられる。

5. 臨床検査所見

感染初期の生前診断は困難であり、狂犬病の感染を知るためには患者と接触した動物の脳材料等によって検査を行なうしか方法がない(図6、図7)。

ヒトの生前診断には、(1) 角膜塗沫標本、頸部の皮膚、気管吸引材料、および唾液腺を検体とした蛍光抗体(FA)法によるウイルス抗原検索、(2) 唾液、脳脊髄液を検体としたRT-PCR法によるウイルス遺伝子の検索、(3) 生検材料を使用した乳のみマウス等への脳内接種、およびマウスの神経芽腫細胞等への接種によるウイルス分離が行なわれている。血清反応(Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test(RFFIT)、ELISA)は治療のためのワクチン投与などにより血清中の抗体価が上昇するため診断的価値は低い(脳脊髄液中の高い抗体価は診断の目安となる)。

ヒトも動物も、死後の確定診断としては、脳の剖検によって得られた脳組織および脳乳剤を用いた(1) 蛍光抗体(FA)法によるウイルス抗原検索、(2) RT-PCR法によるウイルス遺伝子の検索、(3) 乳のみマウス、マウス神経芽腫細胞への接種試験によるウイルス分離が行なわれている。

病原体の取り扱いは、野外株(street rabies)ではP3レベルの実験室であるが、診断用の検体および実験室株(fixed rabies)の取り扱いはP2の実験室となっている。検査材料を取り扱う者に狂犬病発生の報告はないが、万一に備えてあらかじめワクチンを接種しておくなどの十分な配慮が必要である。

6. 予防および予防的治療(図8、図9)

発症したヒトや動物の治療方法はない。一旦発症すれば特異的治療法がないので、感染の疑いがある場合には、できるだけ早期に予防的治療を開始する必要がある。狂犬病流行地への旅行者、研究者、獣医師などのリスクグループで

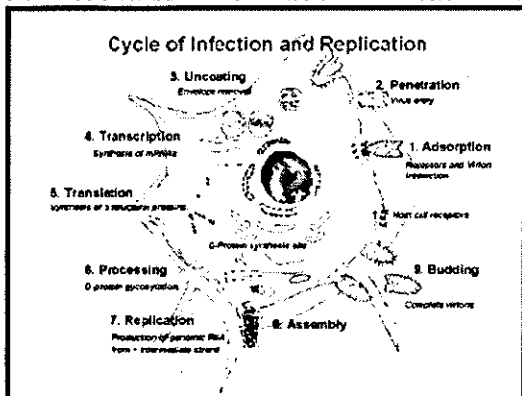
は事前に狂犬病のワクチン接種を行なう事が勧められている。

狂犬病の流行地域で犬等から咬傷被害を受けたヒトへの予防的ワクチン接種および免疫グロブリン投与の必要性は被害時の疫学情報、検査結果、被害状況によって適切に判断されなければならない。イヌでは臨床症状の見られる10日前から唾液中にウイルスが排出されるため、加害犬を2週間観察して症状が見られない場合には狂犬病に暴露されなかったと判断してワクチン接種を取り止める事ができる。

狂犬病が疑われるイヌ、ネコ、野生動物等に咬まれたり、ひっかかれたりした場合は、まず傷口を石鹼と水でよく洗い流し、医療機関を受診して医師もしくは専門家の判断を仰ぐ。狂犬病の予防的ワクチン接種（暴露後ワクチン接種）では5回のワクチン接種（動物に噛まれた日から換算して0日、3日、7日、14日、30日）が行われる。場合によっては90日目に6回目の接種をおこなう。初回接種時に人狂犬病免疫グロブリン20IU/kgの併用をWHOは勧めているが、現在国内では入手出来ない。

（補）世界では、毎年1千万人以上のヒトが暴露後のワクチン接種をしており、その多くは隣国のアジアである。一方、人の狂犬病発生数が少なくなった欧米等の先進諸国でも年間何十万ものヒトが狂犬病の暴露後ワクチン接種を受けている。これは、欧米諸国でもヒトが狂犬病に感染する機会の少なくないことを示している。海外に出かける際には渡航地の狂犬病事情をよく理解して、イヌ、ネコ、リス等飼い主の明らかでないペットや野生動物に注意して気軽に接触しないことが大切である。また、狂犬病流行地域およびそこからの動物の移動にも注意を払う必要がある。特に健康状態や疫学的背景の不明な野生動物については輸入、繁殖、移動などを行うことの危険性を十分に理解したい。

図2. 神経細胞内の狂犬病ウイルス増殖サイクル



CDC RABIES のホームページ
 (http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/rabies/the_virus/virus.htm)
 より引用

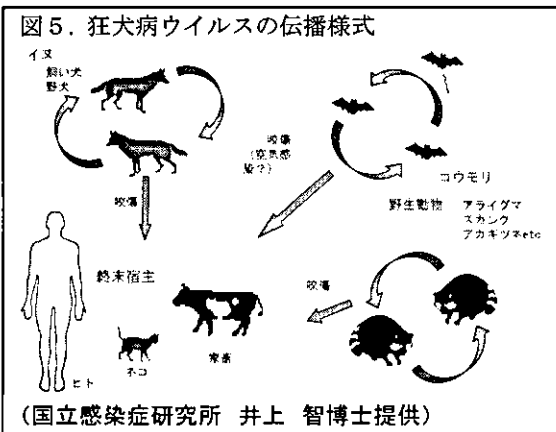
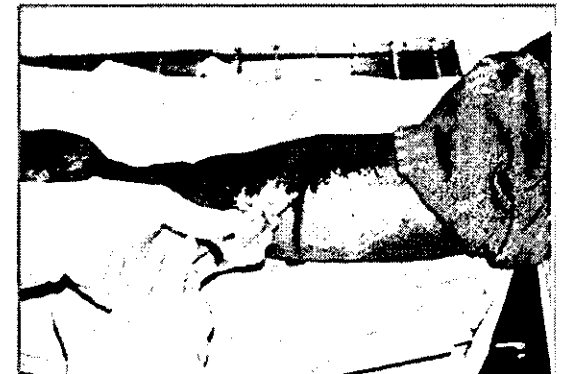


図7. イヌの狂犬病(麻痺型)
 タイ赤十字研究所(QSMI)滞在中に遭遇した麻痺型の狂犬病と診断された犬(狂犬病検査で陽性):
 (A)後躯不全麻痺と眼瞼の下垂、顔面全体が麻痺したように感じられ無力感を思わせる。
 (B)下顎の下垂(開口)と舌の麻痺による下垂および舌表面の汚れ(暗赤色)。



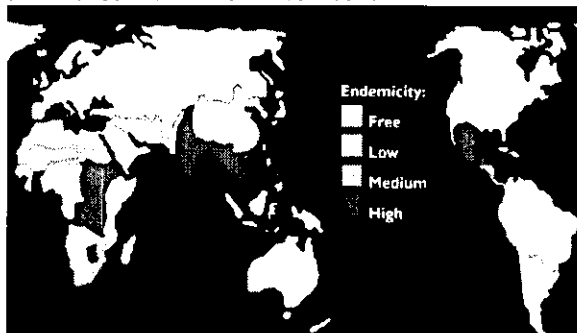
Photo at QSMI, Thai Red Cross Society, 2002

図9. 暴露後の予防的治療 2
 タイ赤十字研究所(QSMI)で行われている狂犬病暴露後の処置咬傷被害部位へのヒト狂犬病免疫グロブリン注射の様子。



Courtesy of Dr.Channarong Mitmoonpitak, Thai Red Cross Society

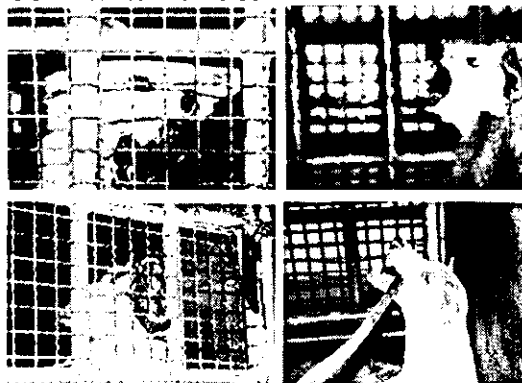
図4. 世界における狂犬病の分布



(国立感染症研究所 井上 智博士提供)

図6. イヌの狂犬病(狂躁型)

狂躁型の狂犬病と診断された犬(攻撃的な行動を1~7日間示す)極度の興奮。吠える声が変わり、瞳孔が散大する。外部からの刺激に対する過剰な反応が見られ、あらゆるものに噛み付くようになる。



Dr.Channarong Mitmoonpitak Thai Red Cross Society

図8. 暴露後の予防的治療 1

タイ赤十字研究所(QSMI)で行われている狂犬病暴露後の処置
 (A)ヒト用狂犬病ワクチンの皮内注射と
 (B)咬傷被害部位へのヒト狂犬病免疫グロブリン注射の様子。



Photo at QSMI, Thai Red Cross Society, 2002

【疾患全体のサマリー】

コクシジオイデス感染症 (Coccidioidomycosis)

バイオテロが疑われる状況と対応

【遭遇しやすい状況】

