

病原体の特徴

起炎病原体: *Coccidioides immitis*
二形性の土壌生息菌
米国南西部諸州、メキシコ北部、中米、南米に限局

コクシジオイデス症の分類

- 皮膚炭疽、肺炭疽、および腸炭疽に分類される。
 - 原発性肺コクシジオイデス症
 - 残留性肺コクシジオイデス症
 - 播種性コクシジオイデス症

感染経路

菌糸状態にある菌の吸入による空気感染

臨床症状

【原発性肺コクシジオイデス症】

- 感冒様症状: 咳そう(73%)、胸痛(44%)、息切れ(32%)、発熱(76%)、倦怠感(39%)。
- 体重減少、頭痛、結節性紅斑、遊走性関節痛など

【残留性肺コクシジオイデス症】

- 胸痛、咳そう、血痰、気胸など

【播種性コクシジオイデス症】

- 全身感染兆候(皮膚、骨、関節病変、髄膜炎など)

診断

臨床材料における本菌の分離同定

- 通常使用されている真菌および細菌用培地で可
- 実験室感染の可能性があるため、乗せガラス培養法は不可
- 血清、髄液、あるいは体液中の特異 IgG、IgM 抗体の証明
- 本菌抗原に対する遅延型皮膚反応を利用したスキントテスト
(スクリーニングとして有効)

治療の要点

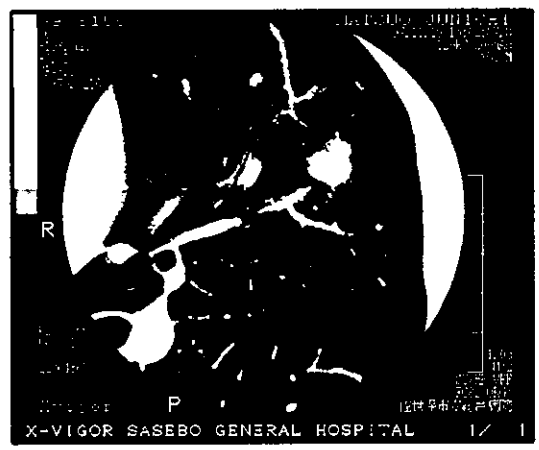
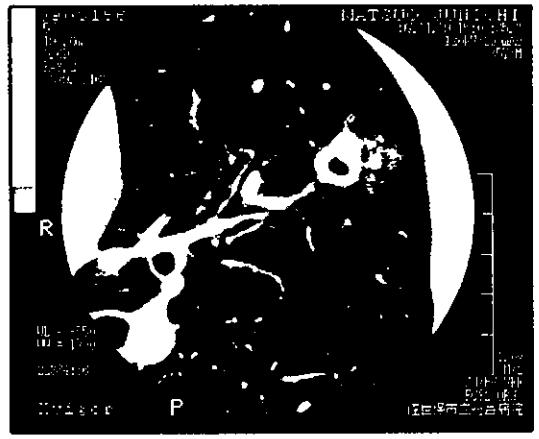
- 病型により治療法は異なる。
- 危険因子がなく、肺外病変の合併がない軽症例においては抗真菌剤の適応はない。
- 免疫不全状態にある患者は、たとえ肺外病変が明らかでなくても、抗真菌剤を投与する。
- 基本的にアゾール系抗真菌剤を使用。
- 両側性びまん性肺炎などの重症化所見がある場合は、アムホテリシン B を使用する。

図 1,2. わが国でみられた原発性肺コクシジオイデス症の画像所見(感染症学雑誌 74 巻:58-584)

図1:小結節影を認めるのみ。



図2:空洞と散布性陰影を認める。



(長崎大学 宮崎義継博士提供)

図3. 重症症例の胸部 X 線

(出典:Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Churchill Livingstone)



図4. 播種性コクシジオイデス症の皮膚病変

(出典: <http://www.doctorfungus.org/>)



<http://www.doctorfungus.org/>
 Copyright © 2000 DoctorFungus Corporation
 Image Courtesy of L. Ajello

【疾患の詳細】

コクシジオイデス症 (Coccidioidomycosis)

1. 病原体の特徴

Coccidioides immitis (以下、*C. immitis*) は、二形性の土壌生息菌で、土壌中や寒天培地上では Mycelial (Saprobic) growth と呼ばれる菌糸形をとり、生体組織内では Spherule (Parasitic) growth と呼ばれる球状形として存在する。

ヒトへのおもな感染門戸は菌糸状態にあるときに、その分節分生子が強風や土木工事とともに舞い上がり肺に吸入され感染する。

疫学的に、本菌の生息地域は米国南西部諸州、メキシコ北部、中米（グアテマラ、ホンジュラス、ニカラグア）、南米（アルゼンチン、パラグアイ、ベネズエラ、コロンビア）などに限られているが、近年、各種交通機関の発達による流行地域へのヒトの流入による人口増加、流出による流行地域の拡大や、医療技術の進化に伴う免疫不全状態患者の増加に伴い感染者数は増加傾向にある。本邦においては、約 30 例の症例が報告されているが、ほとんど全ての症例で流行地域への渡航歴が確認された。

本菌の病原性の高さから、1996 年の米国のアンチテロリズムに関する関連法案における CDC 勧告において、本菌は真菌のなかで、唯一、取扱い上、届け出が必要な生物と規定されており、生物兵器として使用されぬよう厳密に管理されている。また、本邦においても、平成 11 年に施行され平成 15 年に一部改正された「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」で新 4 類感染症に指定されている。

2. 主な臨床像

本菌による感染症のほとんどは self-limited な経過をとるものの、稀に、肺から血液またはリンパ系を介して全身的に散布され致死

な深在性真菌症を呈することもあり、その病原性はペスト菌に相当するといわれる。細胞性免疫の低下した compromised host のみならず、健常人においても原発性として感染しうる。また、少数の胞子の吸入や、短時間の暴露においても感染する可能性もあり、実験室感染の可能性も高い。多彩な病態をとりうるが、おもに、原発性肺コクシジオイデス症、残留性肺コクシジオイデス症、播種性コクシジオイデス症の 3 型に分類される。

a. 原発性肺コクシジオイデス症

60%は不顕性感染であるが、それ以外の大多数の感染例は感冒様症状を呈し、無治療で self-limited な経過をとる。しかし、異常所見が 6 週間以上続くような持続性を呈するものや、急激にびまん性肺炎に進行し予後不良となるものもある。典型的な初期症状とその発現頻度は、咳そう (73%)、胸痛 (44%)、息切れ (32%)、発熱 (76%)、倦怠感 (39%) である。その他、体重減少、頭痛、結節性紅斑、遊走性関節痛などがあり、とくに発熱、結節性紅斑、関節痛の 3 徴候は、desert rheumatism (砂漠リウマチ) とも呼ばれる。胸部レントゲンは、半数以上の症例で airspace consolidation などの異常所見を認める。

b. 残留性肺コクシジオイデス症

症状の認められた原発性肺コクシジオイデス症の約 4%は、残留性肺コクシジオイデス症を続発する。そのほとんどは無症状であるが、胸痛、咳そう、血痰を呈する例や気胸を発症する症例もある。胸部レントゲン上、肺尖部などにおいて薄い壁を伴う空洞や結節影を呈するのが特徴である。

c. 播種性コクシジオイデス症

全感染症例の約 0.5%において、本菌が初発感染巣の肺から全身に血行性に播種する播種性コクシジオイデス症を呈し、約半数は死の転帰をとる。HIV 感染症患者、移植患者などの細胞性免疫の低下した免疫不全患者や妊婦に多く見られ、アフリカ人、フィリピン人な

どの有色人種に多いのも特徴である。血行性感染のため全身に播種しうるが、特に皮膚病変、骨、関節病変は多く見られる。髄膜炎はもっとも重症で予後不良である。

3. 診断

診断方法は、臨床材料における本菌の分離同定、血清、髄液、あるいは体液中の特異 IgG、IgM 抗体の証明、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からなる。

本菌の分離同定は、通常使用されている真菌および細菌用培地で可能であるが、実験室感染の可能性があるため、乗せガラス培養法は施行してはならない。菌種同定には、*C. immitis* 特異抗原の検出、あるいは、*C. immitis* に特異的なリボゾーマル RNA の検出が必要となる。

抗体価の測定は、有用で簡便な方法であるが、偽陰性を示すこともあるので、注意が必要で、複数回の検査を行うことにより感受性を向上させることが可能となる。

遅延型過敏反応を利用したスキンテストは特異度が高いが、既感染でも陽性になるので、アクティブな感染に対する有用性は低い。疫学調査などスクリーニング検査に適切な診断法である。

4. 治療

a. 薬物療法(抗真菌薬療法)

病型により治療法は異なるが、危険因子がなく、また、肺外病変の合併がない軽症例においては抗真菌剤の適応はない。免疫不全状態にある患者は、たとえ肺外病変が明らかでなくても、抗真菌剤を投与すべきである。さらに、原発性肺コクシジオイデス症の重症化所見として、10%以上の体重減少、3週間以上つづく夜間の発熱、片肺の半分以上に及ぶ浸潤性所見を認める場合、抗体価で6倍以上の上昇をみる時、2ヶ月以上の症状の遷延化があるなどの場合は抗真菌剤による治療を行う。

治療は、ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾールなどのアゾール系抗真菌剤

を3ヶ月から6ヶ月にわたり投与する。ただし、重症の肺病変である両側性びまん性肺炎の像を呈する場合には、アムホテリシン B による初期治療を行う必要があり、再燃の可能性が高いためそれに続く経口抗真菌剤の投与が不可欠である。

残留性肺コクシジオイデス症では、ほとんどが無症状であるので、治療の必要はないと考えられている。しかし、胸痛や、血痰が出現した場合は、アゾール系抗真菌剤の投与を行うが、再燃する場合も多く、投与量の増加、アムホテリシン B への変更などで改善が認められない場合は空洞の外科的切除も適応となる。

5. 予防(ワクチン)

予防ワクチンはない。

【疾患全体のサマリー】

重症急性呼吸器症候群

(SARS: severe acute respiratory syndrome)

バイオテロが疑われる状況と対応

【遭遇しやすい状況】

- ・ インフルエンザ様症状の流行
- ・ 咽頭痛や鼻症状は 20%程度にしかみられない
- ・ 発症の 3~7 日後より、咳嗽と進行性の呼吸困難が出現

SARS を鑑別診断にいれ、確実な感染防御策のもとに検査をおこなう(血液・生化学検査、胸部 X 線、胸部 CT、インフルエンザ迅速診断キットなど)

【胸部陰影なし】

胸部陰影が出現するまでは無治療で経過観察(入院もしくは自宅隔離)

陰影出現

【胸部陰影あり】

- ・ 入院とし、ニューキノロン薬、もしくは、マクロライド+広域βラクタム剤にて経過観察(48~72 時間)
- ・ 鼻咽頭洗浄/ぬぐい液、血清、尿、便からPCRやLAMP法でウイルス遺伝子検査、抗体検出(ELISA)、分離培養

- ・ 進行性のリンパ球減少($<1000 \text{ cells}/\mu\text{l}$)、軽度の血小板減少
- ・ LDH およびトランスアミナーゼの上昇や電解質異常
- ・ 胸部X線、CT: 比較的限局した斑状影から始まって、多発性ないし両側性の浸潤影およびスリガラス状影の出現
- ・ PCR もしくは LAMP 法で SARS-CoV 陽性

- ・ 48~72 時間の経過観察後に、血液ガスや画像所見が悪化傾向。
- ・ 高齢者や基礎疾患を有する。

病初期で PCR 等が陰性であっても、症状や画像などより SARS を強く疑う所見があれば、ステロイドやインターフェロンなどの使用を考慮し、呼吸管理、全身管理を含めて対応する。

病原体の特徴

- ・ SARS コロナウイルス
- ・ 径約 100nm のスパイクのあるエンベロープを有する、1本鎖 RNA ウイルス

潜伏期間

- ・ 通常 2～10 日で、平均約 4～6 日

感染経路

- ・ ヒトからヒトへの感染は、飛沫感染や濃厚な接触感染が主体
- ・ 空気感染もおこりうる

臨床症状

- ・ 悪寒・発熱や頭痛、筋肉痛などのインフルエンザ様症状で発症。
- ・ 咽頭痛や鼻症状は 20%程度にしかみられない。
- ・ 発症後 3～7 日後にほとんどの症例で乾性咳嗽が出現
- ・ 60～80%の症例で息切れが出現
- ・ 20～70%の症例で下痢がみられる
- ・ その後 80%程度の症例では改善傾向となる
- ・ 残りの約 20%の症例において呼吸不全が増悪
- ・ その半数以上が人工呼吸管理を要する呼吸不全に陥る
- ・ さらにその半数が死亡。

検体の種類および採取法

- ・ 鼻咽頭洗浄・ぬぐい液
- ・ 気道分泌物(喀痰, 吸引採痰等)
- ・ 末梢血
- ・ 血清
- ・ 尿
- ・ 便

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、LAMP 法による遺伝子診断
- ・ IgM 抗体 (IFA 法)、IgM/IgG 抗体 (ELISA) の検出
- ・ ウイルス分離培養

治療の要点

- ・ 特異的な抗ウイルス薬はない
- ・ 48 時間～72 時間の経過観察後に、血液ガスや画像所見が悪化傾向を示す症例のみにステロイドを投与する。
- ・ 高齢者や基礎疾患を有する場合には、より早期からの治療開始を考慮する。
- ・ 中等量(メチルプレドニゾン 3 mg/kg/日)のステロイドを用いて 2～3 週間の経過で漸減し、パルス療法(メチルプレドニゾン 1 g/日で 3 日間)は増悪時のレスキュー的に用いる。
- ・ インターフェロンの使用も考慮してみる。
- ・ 人工呼吸管理が必要となった場合には、確実な感染防御をおこなったうえで鼻マスクによる非侵襲的陽圧換気療法 NIPPV を試みてよい。
- ・ NIPPV で十分な効果がみられなかった場合には、速やかに気管内挿管に移行する

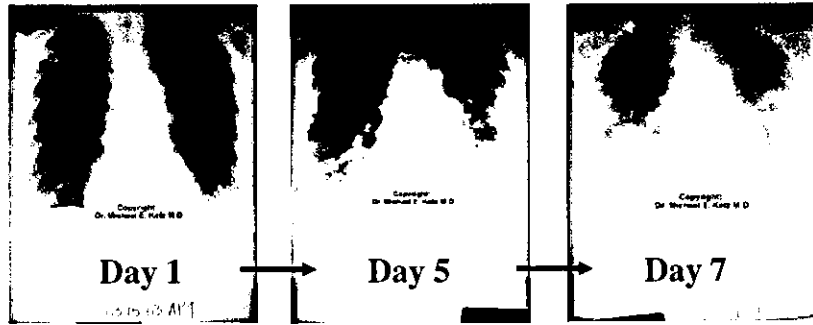


図1 胸部X線像の推移

香港中文大学ホームページより <http://www.droid.cuhk.edu.hk/>

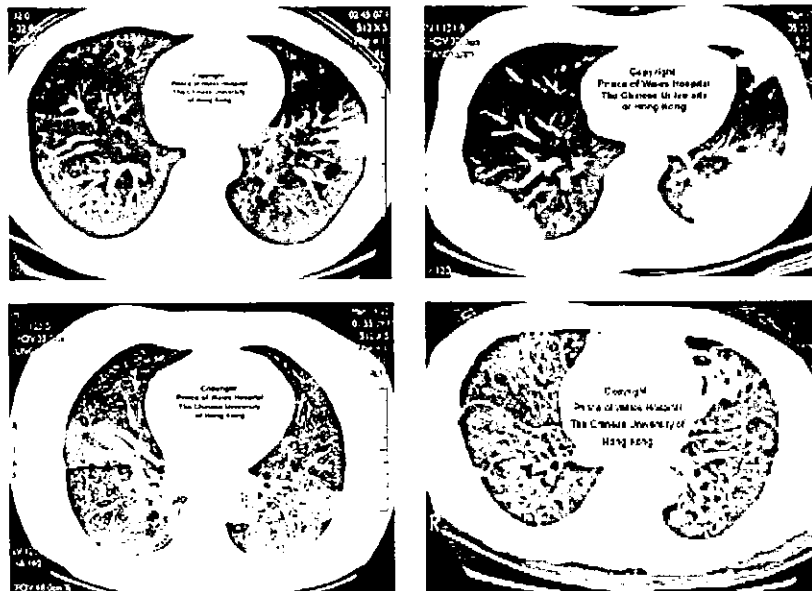


図2 胸部 CT 所見

香港中文大学ホームページより <http://www.droid.cuhk.edu.hk/>

【疾患の詳細】

重症急性呼吸器症候群

(SARS:severe acute respiratory syndrome)

1. 病原体の特徴

2002年11月頃より、中国の広東省で流行しはじめた原因不明の重症肺炎は、2003年2月下旬に香港のホテルを起点として世界各国に一気に伝播した。各地で院内感染を中心としたアウトブレイクが起これ、この疾患は重症急性呼吸器症候群 Severe acute respiratory syndrome (SARS) と命名された。その後速やかに、WHO 主導の国際研究グループによって新型コロナウイルスが病原体であることが発見され、4月16日にはこのウイルスに対して当面 SARS コロनावirus (SARS-CoV) という名称を用いることが提唱された。

SARS-CoV は、径約 100nm のエンベロープを有する 1 本鎖 RNA ウィルスで、ゲノム解析の結果より、ゲノムは約 30,000 ヌクレオチドと 11 の open reading frame を有している。世界各地の患者から分離されたウイルス株の比較では、若干の塩基の差異はあるが大きな変異はみられていない。

ウイルスは、物の表面において室温で少なくとも 1~2 日間は安定であり、スライドグラス上では 96 時間まで検出されることが示されている。下痢便中では、数日間感染性が保持されることが示されている。ただし、通常の消毒薬 (0.05~0.1% 次亜塩素酸ナトリウムや消毒用エタノールなど) や 80°C・10 分間の熱水などによって感染性は速やかに消失する。

自然宿主として、中国南部で食用となる動物のうちハクビシン、タヌキ、中国イタチ、アナグマなどが推定されているが、証明されていない。

現在、流行各国の研究室などにおいて SARS-CoV は保管されている。患者検体はバイオセーフティレベル 2 以上で扱うことになっているが、培養増殖などの手技はレベル 3 以上で取り扱う必要がある。

2. 主な臨床像

感染経路: ヒト-ヒト間で感染が起これ、感染様式は飛沫感染や濃厚な接触感染が主体であるが、空気感染も起これうることが報告されている。1 人の患者は平均で 2~3 人へ感染させると推計されているが、10 人以上の感染原因となった Super Spreader と呼ばれる患者も存在した。ハクビシンなどの野生動物からヒトへの感染も推定されている。

潜伏期間: 最短で 1 日、最長で 14 日、通常 2~10 日で、平均約 4~6 日である。不顕性感染がおこる可能性も示唆されているが、その頻度などについては不明である。

感染期間: 潜伏期間中は他への感染力はないと考えられている。病初期には排出されるウイルス量は少ないものの感染性はある。ウイルス排出量は発病後 10 日目頃にピークとなり、この前後が最も感染力が高い。治癒する頃(発病後 3~4 週間目)に抗体が陽性となり、体内からウイルスが消失する。解熱後 10 日目頃には感染性はなくなると考えられている。

臨床経過: 初発症状としては 38°C 以上の発熱がほぼ全例に出現し、悪寒や頭痛、筋肉痛などのインフルエンザ様症状を伴うことが多い。咽頭痛や鼻症状は 20% 程度にしかみられない。発症後、3~7 日後にほとんどの症例で乾性咳嗽が出現し、60~80% の症例で息切れが、20~70% の症例で下痢がみられるようになる。その後 80% 程度の症例では改善傾向となるが、残りの約 20% の症例において呼吸不全が増悪し、その半数以上が人工呼吸管理を要する呼吸不全に陥り、さらにその半数が死亡する。死亡率は 8,096 名中 774 名、9.6% と報告されている。

増悪の危険因子としては、高齢や基礎疾患(糖尿病、B 型肝炎)の有無などが指摘されている。年齢別の死亡率は、24 歳未満では 1% 未満、25~44 歳では 6%、45~64 歳では 15%、65 歳以上では 50% 以上である。

3. 臨床検査所見

1) 血液生化学検査

血液検査所見では、ほぼ全例において進行性のリンパ球減少 (<1000 cells/ μ l) がみられ、第 2 週病日目に最低値となる。CD4 および CD8 Tリンパ球ともに病初期から減少し、特に CD4 は平均 300 cells/ μ l 未満と著明に低下する。約半数の症例では、軽度の血小板減少 (>50,000/ μ l) がみられるが、重篤なものは少ない。生化学検査所見では、LDH およびトランスアミナーゼの上昇や電解質異常(低 Ca, P, Mg, Na, K 血症) などが見られるが、リバビリンなどの治療薬による影響も指摘されている。

2) 画像検査その他 (図 1)

胸部 X 線検査では、初診時に 70~80%の症例においてなんらかの異常が認められている。通常、片側の肺野末梢優位に比較的限局した斑状影から始まって、約半数の症例では、多発性ないし両側性の浸潤影およびスリガラス状影に進展する。陰影の範囲は病勢の悪化と相関し、約 10~20%の症例では重症となり、いわゆる ARDS の様相を呈する。空洞形成やリンパ節腫大、胸水貯留は通常みられない。胸部 CT は、胸部単純 X 線より鋭敏に病変を検出できるために有用である。

4. SARS の実験室診断

SARS コロナウイルスの特異的診断の方針や検体処理および取り扱いに関しては、国立感染症研究所の当該ホームページを参照されたい

(<http://idsc.nih.gov/jp/disease/sars/update111-ke.html>)。病原診断や血清診断等の実験室診断については、原則として、一次検査は検査可能な全国の地方衛生研究所もしくはそれに準じる機関 (以下「地衛研」) 及び医療機関において行う。確認検査及び血清抗体検査は、国立感染症研究所ウイルス第三部で対応可能である。また、SARS と類似の初期症状を呈する SARS コロナウイルス以外の既知の病原体の検査は、地衛研、病院検査部等で行う。

1) ウイルス分離・遺伝子検出等の病原診断

LAMP 法やリアルタイム PCR 法などの遺伝子増幅法では、気道からの検体 (鼻咽頭拭い液、喀痰等) は、特に発症 10 日目頃の検体から検出されることが多いが、発症 0~3 日目でも検出できることがある。遺伝子増幅法では、全血、血漿、血清などの血液検体では、より発症後比較的早い時期から陽性になり、発症 21 日目以降では陽性率が低下するとされる。便からも、発症 10 日目頃をピーク (80%の検体で検出可能) として、発症 1 カ月程度まで遺伝子が検出できる (発症 11 週後の便からも検出された例があるが、疫学的には解熱後 10 日を過ぎて感染した例はない)。尿からの遺伝子検出率は低い、発症 10 日目頃から 20 日目頃まで検出できることがある。いずれの検体を用いても遺伝子増幅法では 100%陽性にならないため、遺伝子検出陰性の結果は必ずしも SARS 陰性を意味しない。また、ウイルス分離率は遺伝子検出に比べて低く、特に便からの分離率は低い。一方、日本では未だ整備されていないが、抗原検出 ELISA 法による中国での調査では、発症 1-10 日では 100%の検体から血清中の SARS ウイルスの N 蛋白が検出されるという報告がある。

2) 抗体検査

血清抗体価は、IgM、IgG とも発症 9 日目頃から検出できる。発症 2 週目以降ではほとんどの検体で抗体陽性となるので、抗体価測定のための血清は、発症 1 週間以内の急性期 (通常初診時) と発症 2 週目以降のペアで必ず採取する。さらに、可能な限り多くの病日に血清を保存することが望ましい。(ELISA 法では、発症 7 日目頃より抗体陽性になる場合もある。)

3) 検査結果の判断

これらの検査で、次のいずれかが満たされた場合、SARS 陽性とする。

- i) 被験検体から SARS コロナウイルスが分離された。
- ii) 被験検体から遺伝子増幅法で SARS コロ

ナウイルス遺伝子が検出された。

iii)被験検体から抗原検出 ELISA 法で、SARS コロナウイルス蛋白が検出された(この検査法は、国内では未だ未整備)。

iv)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 SARS コロナ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、「SARS コロナウイルス感染」を疑う。

ある時期の検体から SARS コロナウイルスに対する抗体が検出された(この場合、ペア血清で抗体価の上昇を確認する必要がある)。

5. 治療

1)薬物療法

現在のところ SARS-CoV に対する特異的な抗ウイルス薬やワクチンはない。

流行当初より、リバビリンとステロイドの併用療法が経験的に各国で広く使用された。リバビリンに関しては副作用も強く、有効性を示すデータにも乏しいことから、積極的に使用する根拠は今のところはないと考えられる。

ステロイドは、ウイルスおよびウイルス感染細胞を排除するために生じる激しい炎症性傷害を抑制する目的で使用される。多くの症例において臨床症状や画像所見の改善がみられ一般的には有用であると報告されている。ステロイドの種類や用量、投与期間、投与対象および投与時期などについては一定の見解は得られていないが、SARSは無治療にて自然軽快する例もみられること、あまり少量のステロイドでは病態の抑制が不十分であるとの見解もあること、細菌や真菌による二次感染が危惧されること、ステロイドと大腿骨頭壊死との関連が示唆されていることなどを考慮して、

- ① 48時間～72時間の経過観察後に、血液ガスや画像所見が悪化傾向を示す症例のみに投与する。
- ② 高齢者や基礎疾患を有する場合には、より早期からの治療開始を考慮する。
- ③ 中等量(メチルプレドニゾロン 3 mg/kg/日)

のステロイドを用いて 2～3 週間の経過で漸減し、パルス療法(メチルプレドニゾロン 1 g/日で3日間)は増悪時のレスキュー的に用いる。

が、適切ではないかと考えられる。

その他、インターフェロンやグリチルリチン、抗 HIV プロテアーゼ阻害剤などの既存の薬剤が *in vitro* での検討や予備的使用によって SARS 治療薬の候補としてあげられている。この中でインターフェロンは、*in vitro* で抗ウイルス作用を有することや、インターフェロンアルファコン-1(遺伝子組み換えコンセンサスインターフェロン)を用いた予備的な臨床比較試験の結果より有効性が示唆されており、期待のもてる治療法であると考えられる。

2)その他治療上の留意点

約 10～20%の SARS 患者が、重篤な呼吸不全のために人工呼吸管理が必要となる。鼻マスクによる非侵襲的陽圧換気療法(Non-invasive Positive Pressure Ventilation : NIPPV)は、気管内挿管による侵襲を2/3に減少できたと報告されている。設定としては、吸気圧(IPAP)は 10 cm H₂O 以下に、呼気圧(EPAP)は 4～6 cm H₂O 程度に設定し、これで十分な効果がみられなかった場合には、速やかに気管内挿管に移行する。NIPPV は有用であると思われるが、ウイルスの拡散を助長することも懸念されており、確実な感染防御が必要となる。

気管内挿管によるレスピレーター管理の方法は、ARDSに準じた設定でおこなう。従量式、従圧式いずれも用いられるが、一回換気量は5～6 ml/kg程度で、気道内圧が30 cm H₂Oを超えないようにする。SARS患者では、人工呼吸管理をおこなっていない場合でも気胸や縦隔気腫をおこすことが知られており、人工呼吸管理による気圧傷害が高率(34%)におこることも報告されているため、終末呼気陽圧(PEEP)は低めに設定する。

診療にあたっては、発熱患者のトリアージ、手洗いやグローブ着用その他、N95マスクと防御キャップ、ゴーグル、ガウン等を含めた厳重な院内感染予防対策が必要であると考えられる。

6. 予防(ワクチン)

現在、ホルムアルデヒドで殺したウイルスを使った SARS ワクチンの開発が進んでいる。またウイルスを何世代にもわたって培養し、弱毒化して無害になるまで突然変異を繰り返させることにより弱毒ワクチンを作る方法も考えられている。弱毒化したウイルスは本物と同じように感染し、きわめて強固で安定した防御を誘発する。その結果、免疫システムはウイルスを殺す細胞性免疫と抗体の両方を作り出す。ただし、製造に長い時間がかかることと、弱毒化したウイルスでも突然変異により毒性を取り戻す可能性がある。遺伝子工学を応用したワクチンも開発されている。遺伝子組み換えによって SARS ウイルスの S タンパク質などを作り、SARS ウイルスの抗体を作る。弱毒化したアデノウイルスに S 蛋白質を発現させてアカゲザルに注射して中和抗体の産生を確認している。日本でも 国立感染症研究所や国立療養所近畿中央病院等が共同で、SARS ワクチンの開発に取り組んでおり、DNA ワクチンや不活化ワクチンの開発に着手している。東京都臨床医学総合研究所と北海道大などの研究グループが、天然痘ワクチンに使われるワクシニアウイルスをもとに新型肺炎(SARS)のワクチンを開発、ウサギに接種して体内に抗体ができることを確認している。

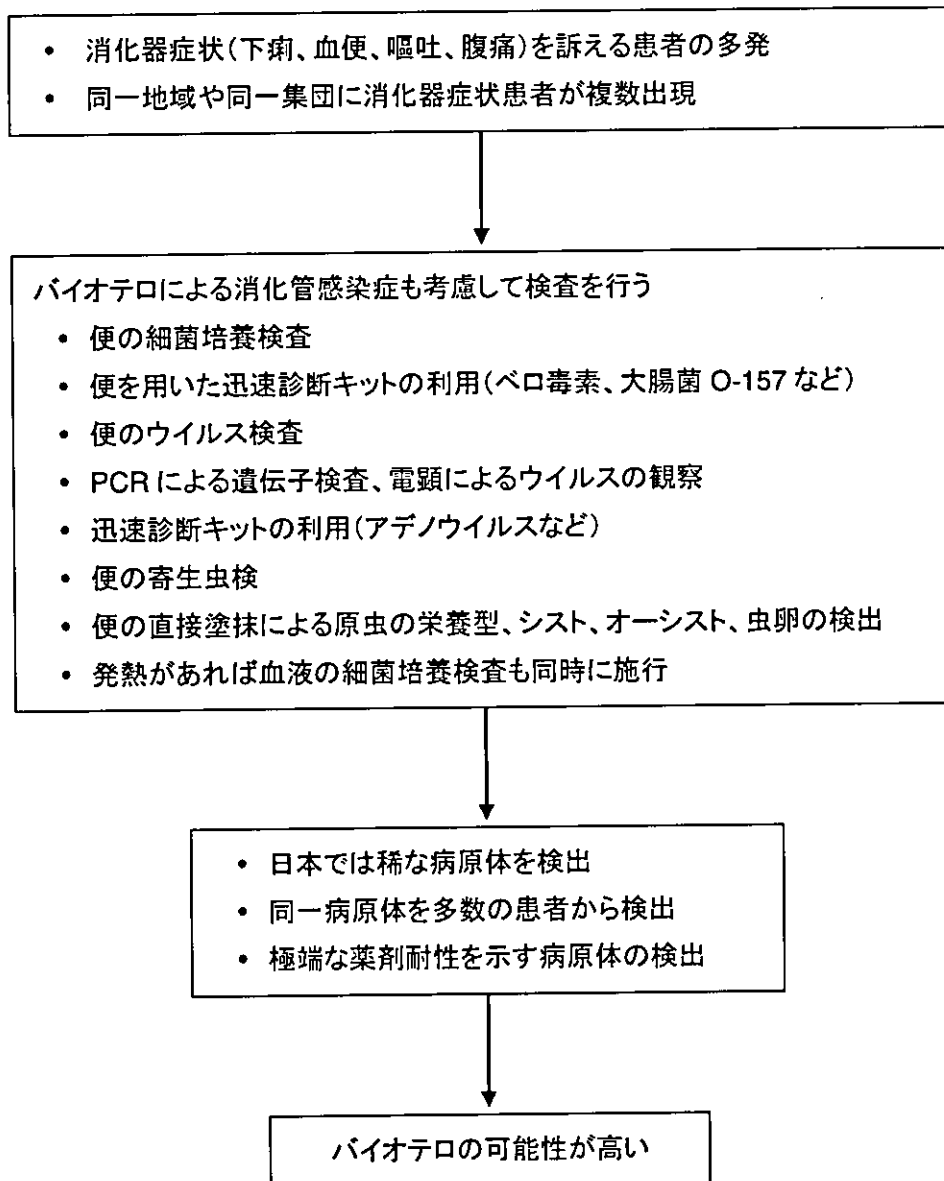
【疾患全体のサマリー】

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

バイオテロが疑われる状況と対応(消化管感染症)

【遭遇しやすい状況】



病原体の特徴

細菌: グラム陰性桿菌(特に腸管出血性大腸菌・チフス菌・パラチフス A 菌・コレラ菌に注意)

ウイルス: 消化管寄生ウイルス

寄生虫: 消化管寄生の寄生虫(特に原虫類)

感染経路

経口感染: 細菌、ウイルス、
原虫のシスト・オーシスト

臨床症状

下痢、血便、腹痛、悪心、嘔吐、発熱

検体の種類

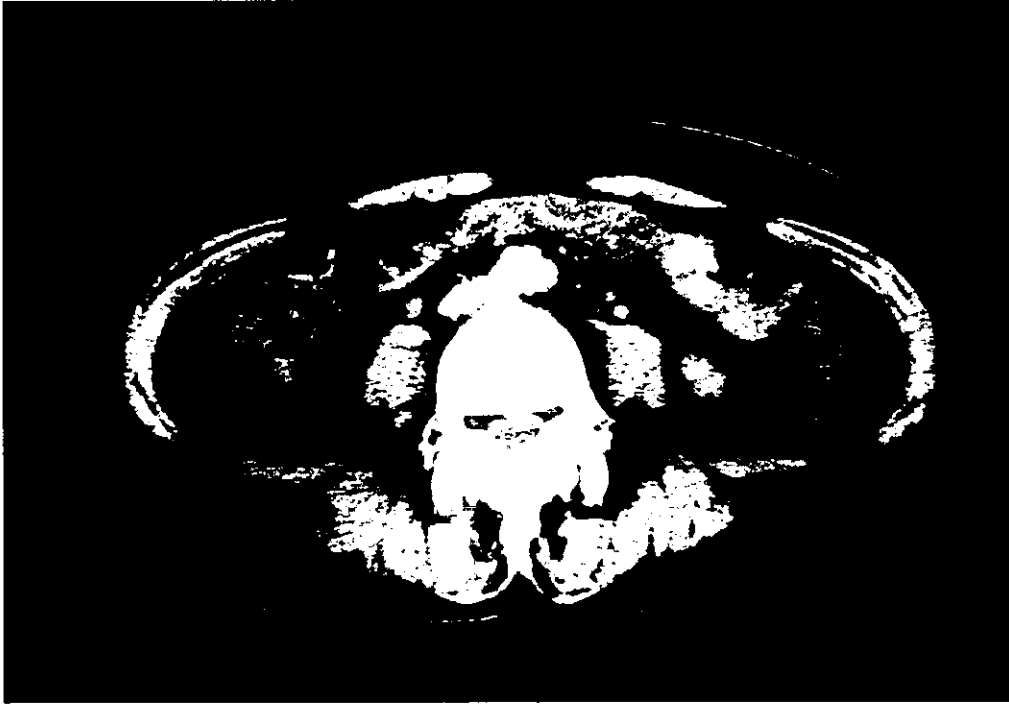
便、吐物、血液

検体の採取法

- カップに便を採取し直ちに細菌培養検査、ウイルス検査、寄生虫検査へ
- キャリーブリア培地に採取し細菌培養検査へ
- 吐物をカップに採取しウイルス検査へ
- 発熱があればカルチャーボトルに採血し、

治療の要点

- 細菌感染症で、必要があれば抗菌薬を投与する。成人ではニューキノロン薬、小児ではホスホマイシンを経口投与する
- 脱水に注意し、経口補液を、さらに不十分なら経静脈的に補液を行う
- 寄生虫によるもので必要があれば抗寄生虫薬を経口投与する



腸管出血性大腸菌 O-157 H7 に感染した患者の腹部 CT 写真: 上行結腸壁の著明な肥厚が認められる。

(墨東病院 大西健児先生提供)

【疾患の詳細】

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

1. 病原体の特徴

消化管感染症を起こす病原体をバイオテロに用いた場合は、死亡率は低いと考えられるが、病原体の投与方法によっては多数の患者を発生させることができる。バイオテロに使用される消化管感染症の病原体として細菌、ウイルス、寄生虫が考えられる。

細菌ではグラム陰性の腸内細菌に属する様々な細菌がその候補になり、なかでも非チフス性サルモネラ (*Salmonella* sp.)、カンピロバクター (*Campylobacter jejuni*, *C. coli*)、腸炎ビブリオ (*Vibrio parahaemolyticus*)、腸管出血性大腸菌 (enterohemorrhagic *Escherichia coli*: EHEC)、腸管病原性大腸菌 (enteropathogenic *Escherichia coli*: EPEC)、腸管毒素原性大腸菌 (enterotoxigenic *Escherichia coli*: ETEC)、腸管侵入性大腸菌 (enteroinvasive *Escherichia coli*: EIEC)、セレウス菌 (*Bacillus cereus*)、ウエルシュ菌 (*Clostridium perfringens*)、エルシニア (*Yersinia enterocolitica*)、赤痢菌 (*Shigella* sp.)、チフス菌 (*Salmonella* Typhi)、パラチフス A 菌 (*Salmonella* Paratyphi A)、コレラ菌 (*Vibrio cholerae* O1, *V. cholerae* O139)、プレジオモナス (*Plesiomonas shigelloides*)、エロモナス (*Aeromonas hydrophila*, *A. sobria*) が使用され得ると考えられる。特に発症した場合に重症になり得ることと感染に必要な菌量が少なくてすむことから EHEC が、また発症した際にやはり重症になり得ることからチフス菌、パラチフス A 菌、コレラ菌 (古典型) が使用される可能性の高い細菌と考えられる。

ウイルスではノロウイルスとロタウイルス、寄生虫では単細胞動物の原虫であるランブル

鞭毛虫 (*Giardia lamblia*)、サイクロスポーラ (*Cyclospora cayetanensis*)、クリプトスポリジウム (*Cryptosporidium parvum*)、赤痢アメーバ (*Entamoeba histolytica*) が使用される可能性の高い病原体と考えられる。特にこれらの原虫は流行地で水系感染して多数の患者が発生した実例があり、寄生虫のなかでは有力なバイオテロの候補病原体である。

なお、感染症ではないが、ボツリヌス菌が産生するボツリヌス毒素がバイオテロに使用された場合には高い死亡率を示し、極めて重大な影響が危惧される。ボツリヌス毒素を用いる際には、空中へ散布された毒素を吸入する経路あるいは飲食物に混入された毒素を経口的に摂取する経路が推測される (ボツリヌスの項を参照)。

2. 主な臨床像

バイオテロによって発生した消化管感染症では、地域、職場、催し物参加者などの同一の集団で患者が発生すると思われる。原因病原体によらず、バイオテロによるものであってもなくても、消化管感染症の主症状は下痢で、便性は軟便程度のものから激しい水様便まで様々である。排便回数は1日2回程度から回数が多く測定が不可能な例までである。新鮮な水様血便や膿粘血便などの血便もたびたびみられ、その程度も様々である。その他に腹痛、悪心、嘔吐、発熱がみられるが、下痢同様にそれらの程度や持続期間も様々である。

3. 臨床検査所見

a. 血液生化学検査

細菌による消化管感染症では、一般的に末梢血の白血球数増多、血清 CRP 増加がみられる。ウイルスによる消化管感染症では、末梢血の白血球減少がみられる症例が多い。下痢、嘔吐で水分が失われ、脱水が増悪すれば血清の BUN、クレアチニンの増加が観察される。しかし、い

ずれも消化管感染症に特異的なものではない。

b. 画像検査その他

組織へ侵入する病原体によるものでは、腹部超音波検査やCT検査で消化管の壁肥厚がみられる。また、組織へ侵入しないがEHECによる腸炎では上行結腸の壁肥厚がみられることはよく知られている。しかし、壁肥厚は消化管感染症に特異的な所見ではなく、画像検査では病原体を特定して診断することは不可能である。

4. 診断

病原体そのもの、抗原、あるいは遺伝子を感染者から分離して診断する。さらに、血清の抗体を検出して、あるいは急性期に比べて回復期で血清抗体価の明らかな上昇を確認して診断する。細菌性の消化管感染症で最も重要な検査は便の細菌培養検査で、この際には抗菌薬投与前に便を採取することが必要である。多数の患者が同時に発生し検査までに時間を要する場合には、便を綿棒に付着させ保存輸送培地（専用容器が市販されている）に入れ検査室へ送付する。原虫によるものも病原体を便から検出する検査が重要で、この原虫検査は一般の病院でも容易に行うことができる。原虫の栄養型を検出するには、自然排便した便をできるだけ早く顕微鏡で観察する。粘血部があれば、同部を検査に供する。原虫の具体的な検査方法は臨床検査学や寄生虫学の教科書を参照されたい。ウイルスではPCRで遺伝子を検出したり電顕でウイルスを検出する検査が行われる。なお、EHEC O157 抗原、EHEC のペロ毒素、ロタウイルス抗原、腸管アデノウイルス抗原が迅速診断キットを用いて検出可能であり、臨床現場では有用性が高いと考えられる。なお、集団発生が疑われる場合は便を冷蔵保存しておく、後日役に立つことがあると思われる。

サルモネラ

a. 検体の採取、輸送、保存など

(1) 血液

一般的には患者血液は 2-3ml を正中静脈から無菌的に採取し、後述する液体培地に加えて増菌培養する。

(2) 便

新鮮なものを採取する。固形便は約 1 g（母指頭大）、液状便の場合は 1ml 採取し、1-2 時間以内に培養検査を行う。輸送を要するとき、または、短時間に検査できないときは、綿棒で採取して Cary-Blair 培地で保存する。

(3) その他の材料

無菌的に一片を採取し、ホモジナイザーでよく磨砕して培地に接種する。

b. 微生物学的検査法

(1) 分離培養

チフス菌・パラチフス A 菌を含むサルモネラの分離方法には増菌培養法と直接培養法があり、両者は原則として併用すべきである。

(2) 増菌培養法

一般のサルモネラには、セテナイトブリリアントグリーン培地、ラバポート・バシリアディス培地を用いる。チフス菌パラチフス A 菌の検出を目的とするときにはセテナイトシステン培地、セテナイトマンニット培地を使用する。血液には血液培養用ブイオンを使用する。

◆ 検体別培養法（分離培養・増菌培養）

a) 血液

市販の血液培養用ブイオンを用いる。ポリアネトール硫酸ナトリウムあるいはアミロ硫酸ナトリウムが添加されているため、抗血液凝固作用、補体不活化作用の他、ある種の抗生物質の作用も不活化するので菌の発育が良好である。

b) 便

固形便ならば約 1 g（母指頭大）を、液状便ならば 1-2ml を増菌培地に入れて、よく混和して

12-18 時間培養する。その後、選択分離培地上に1白菌耳を塗布する。

c) その他の材料

少量を増菌培地に入れ、よく混和して12-18時間培養した後、選択分離培地で培養する。

(3) 直接分離培養法

使用培地

亜硫酸ビスマス寒天、SS寒天、DHL寒天、血液寒天または普通寒天。

各選択分離培地の優劣は一概にいえませんがチフス菌に対しては亜硫酸ビスマス寒天培地がもっとも高い検出を示す。しかし、パラチフスA菌および*S. Sendai*は、この培地では後述するようなサルモネラの特徴的な集落を作らないので大腸菌等として見逃される可能性が非常に大きいため、SS寒天またはDHL寒天を併用するべきである。

◆ 検体別培養法（直接分離培養法）

a) 血液

血液からの直接分離培養は通常行わない。

b) 大便

白金耳で直接又は約1g(1ml)を滅菌生食あるいはブイヨン約10mlに均等に浮遊させ、その1-数白金耳を平板に塗抹する。

c) その他の材料

細砕した臓器乳剤を1-数白金耳を塗抹培養する。

分離・同定

集落の観察

各分離培地上ではチフス菌・パラチフスA菌、その他サルモネラの集落は大腸菌集落と次のようにして区別される。

1) 亜硫酸ビスマス寒天培地

チフス菌は黒色集落を作るが大腸菌および*Proteus*は無色ないし中心部暗色、緑色又は褐色の集落を作る。チフス菌の黒色集落は24時間後ますます黒色度を増し時には周辺集落の培地まで黒色化し金属光沢のある輪で囲まれ

る。ただし、多くのパラチフスA菌、*S. Sendai*のような硫化水素非産生性のサルモネラ集落は大腸菌のそれと鑑別しにくい。硫化水素産生性のサルモネラは黒色または緑灰色のコロニーをつくり、光沢があるものも見られる。本培地の培養時間は48時間である。

2) SS寒天培地

大腸菌(乳糖分解菌)はレンガ色の混濁集落を、またチフス菌・パラチフスA菌は無色透明の集落を作る。一般のサルモネラ集落は中心部暗色で(硫化水素産生)、それは時間の経過とともに黒色となる。*Citrobacter freundii*もまた黒色集落を作る。

3) DHL寒天

乳糖および白糖分解菌はレンガ色の混濁集落を作りかつ*Citrobacter freundii*では集落が強く黒色となる。これらに対し、チフス菌の集落はやや小さく無色または中心部のみが黒色で半透明である。パラチフスA菌は硫化水素非産生のため無色の集落を作る。一般の硫化水素産生性のサルモネラは中心部黒色の集落を作る。

同定：分離培地上にチフス菌・パラチフスA菌を含むサルモネラを疑わせる集落をとって生化学的同定を行う。被検菌がサルモネラであることの決定は生化学的性状により行う。

検査：チフス菌・パラチフスA菌を含むサルモネラの同定は、生化学的性状試験と凝集テストによって被検菌を検査する。

1) 生化学的性状試験

生化学的性状試験はTSI寒天、SIM培地、リシン脱炭酸テスト用培地、VP-MRブイヨン等の鑑別培地を利用する。TSI寒天培地、SIM培地およびリシン培地は37°Cで18時間、またVP-MRブイヨンは25-28°Cで24時間培養する。典型的なサルモネラは次の性状を示す。

• TSI寒天培地

斜面：赤色、高層部：黄色、硫化水素：陽性
(チフス菌では、非常に弱いか陰性、パラチフス A 菌では陰性)

• SIM 培地

硫化水素：陽性 (チフス菌では、非常に弱いか陰性、パラチフス A 菌では陰性)、インドール：陰性、運動性：陽性

• リシン脱炭酸試験培地

陽性 (パラチフス A 菌では陰性)

• VP-MR 培地

VP 反応：陰性

2) O 群別検査

TSI 寒天または普通寒天培地斜面の新鮮培養菌を生理食塩水 0.2-0.3 ml に濃厚に浮遊させたものを抗原とする。サルモネラ免疫血清を用いて、O 群を決定する。

3) H 抗原の検査

TSI 培地または普通寒天培地の新鮮培養菌の 1 白金耳を、H 抗原用ブイヨン (BHI またはトリプトソイブイヨン) 約 4ml に接種し、37°C で 6-8 時間培養後、1.0%ホルマリン加生理食塩水を等量加えて抗原とする。抗原は 37°C のふ卵器に 1 時間おき完全に殺菌してから使用する。試験管凝集反応で H 抗原を決定する。クレーギー管を使用して 2 相の H 抗原も決定する。

4) 血清型の決定

生化学的および血清学的検査の成績 (O 抗原と H 抗原の結果) を総合し血清型を決定する。

赤痢菌

a. 検体の採取、輸送、保存など

新鮮な検体を分離用平板培地に塗抹する。直ちに分離培養を行えない場合は、検体を Cary-Blair の培地か、1%塩化ナトリウムを含むグリセリン保存液等の輸送用培地を用いて速やかに検査室へ運ぶ。水を材料とする場合は、なるべく滅菌した容器に大量 (2~3L) に採り、

メンブランフィルターを用いて集菌する。

b. 微生物学的検査法

赤痢菌の分離方法

(1) 分離培養

分離用平板培地に塗抹して 37°C、18-24 時間培養する。分離用平板培地としては、①SS 寒天培地またはデソキシコーレイト・クエン酸塩 (DCLS) 寒天培地、②マッコンキー寒天培地または DHL 寒天培地が用いられる。一部の赤痢菌は SS 寒天培地上では発育が抑制されることがあるため、SS 寒天培地を用いるときは選択性の弱い②の培地を併用することが必要である。

◆ 集落の性状

SS 寒天培地を用いた場合、赤痢菌は無色、半透明の小集落を形成する。D 群赤痢菌では中心部がややピンク色を帯びることがある。マッコンキー寒天培地上では、赤痢菌は無色、半透明な集落を作る。DHL 寒天培地でも赤痢菌は、ほかの分離用培地と同じように無色、透明な集落を作るが、ほかの分離培地におけるよりもやや大きい集落を形成する。

赤痢菌の同定

(1) 生化学的性状

赤痢菌は腸内細菌の定義に一致する鞭毛を欠く非運動性菌で次の生化学的性状をもつ。ブドウ糖を分解するが、ガスを産生しない。一般的に赤痢菌は乳糖、白糖を分解しないが、D 群赤痢菌は乳糖を遅れて分解する。赤痢菌はゼラチンの液化、硫化水素の産生、尿素の分解、アンモニア・クエン酸塩、酢酸ナトリウムおよび粘液酸の利用ができない。また、KCN 培地での発育ができず、リシン、アルギニンおよびオルニチン脱炭酸酵素を欠く (ただし、D 群赤痢菌はオルニチン脱炭酸酵素が陽性)。

- TSI 寒天培地
斜面：赤色、高層部：黄色、硫化水素：陰性、
ガス：陰性（B 群赤痢菌血清型 6 の菌には、
ブドウ糖から少量のガスを産生するものがある。）
- SIM 培地
硫化水素：陰性、インドール：不定、運動性：
陰性、IPA 反応：陰性
リシン脱炭酸試験培地 陰性
- VP-MR 培地
VP 反応：陰性
以上の確認培地の結果より赤痢菌が疑われたときは、次の血清学的同定を行う。

(2) 血清学的同定法

- 群別多価抗血清（菌体(O)抗原抗血清）を用いた凝集反応
TSI 寒天または普通寒天培地斜面の新鮮培養菌を生理食塩水 0.2-0.3 ml に濃厚に浮遊させたものを抗原とする。
- スライド凝集反応
A 群および C 群のすべての型ならびに B 群赤痢菌 2a および 6 には K 抗原が存在する。K 抗原をもつ生菌は O 難凝集性である。K 抗原が存在する場合は、100°C、30 分加熱すれば O 易凝集性となるので、この操作を行ったのち、凝集反応を行う。
B 群多価血清に凝集したものは、まず型血清を用いて型抗原を決め、次に群因子血清を用いて群抗原を決定する。型および群抗原の組み合わせにより B 群赤痢菌の血清型を決定する。

大腸菌 O157

a. 検体の採取、輸送、保存など

- 食品
ストマッカーなどでつぶしたものを検体とする。
- 水

メンブレンフィルターによりろ過しフィルターを検体とする。

- その他のもの
ホモジナイザーなどで乳剤にしたものを検体とする。

b. 微生物学的検査法

- 増菌培養
ノボピオシン加 mEC 培地または BGLB 培地を使用し 37°C、6-18 時間培養する。その後、選択分離培地にて培養する。菌量が直接分離培養に十分あると思われるときは、増菌培養は省略できる。

- 分離培養

SMC (Sorbitol MacConkey agar) 寒天培地

SIB (Sorbitol IPA bile agar) 寒天培地

CHROMOagarO157TAM 培地

のいずれかまたは同等なものを使用する。

分離培地上での腸管出血性大腸菌 O157 の集落の特徴

- SMC 寒天培地

腸管出血性大腸菌 O157 は 18-24 時間培養で直径 1-2 ミリの円形集落を形成する。腸管出血性大腸菌 O157 はソルビット非分解の灰白色の集落を形成する。ソルビット分解性のものは、桃色か赤色集落を形成する。

- SIB 寒天培地

腸管出血性大腸菌 O157 はソルビット非分解の灰白色の集落を形成する。

- CHROMOagarO157TAM 培地

腸管出血性大腸菌 O157 は紫色または藤色の集落を形成する。その他の菌は青色集落を形成する。

- 生化学性状試験

分離培地上で疑わしい集落は下記の表に従って生化学性状を検査する。

試験に使用する培地は以下である。

オキシダーゼ試験、TSI 寒天培地、LIM 培地、

シモンズのクエン酸培地、VP 培地、糖分解試験（ソルビトール、セロビオース）、β グルクロニダーゼ活性テスト

• 血清学的検査

生化学性状が腸管出血性大腸菌 O157 に合うものは O 抗原と H 抗原の凝集試験を行う。O 抗原はスライド凝集試験で行う。H 抗原は試験管凝集反応で行う。市販の大腸菌凝集試験用の免疫血清を用いる。

◆ 毒素産生性試験

腸管出血性大腸菌 O157 の毒素産生性試験は、免疫学的検査、遺伝子検査などさまざまな市販キットがあるのでそれを利用する。イムノクロマト法がもっとも簡易である。

コレラ菌

a. 検体の採取、輸送、保存など

新鮮な検体を分離用平板培地に塗抹する。直ちに分離培養を行えない場合は、検体を Cary-Blair の培地か、1%塩化ナトリウムを含むグリセリン保存液等の輸送用培地を用いて速やかに検査室へ運ぶ。水を材料とする場合は、なるべく滅菌した容器に大量（2～3L）に採り、メンブランフィルターを用いて集菌する。いずれにしても、コレラ菌は死滅しやすいので検体採取後直ちに検査するほうがよい。

b. 微生物学的検査法

(1) コレラ菌の分離方法

• 増菌培養

分離培養前に必要であれば増菌培養を行う。増菌培地は、アルカリペプトン水、無塩アルカリペプトン水、Monsur テルライト胆汁酸ペプトン水のうち適切なものを使用する。

糞便・食品は、直接選択分離培地での培養と増菌培養を併用する。水や汚泥は、増菌培養を行った後分離培地で培養する。

• 分離培養

分離用平板培地に塗抹して 37°C、18～24 時間培養する。分離用平板培地としては、①TCBS 寒天培地、②ビブリオ寒天培地、③PMT 寒天培地が用いられる。

◆ 分離培地上でのコレラ菌の集落の特徴

TCBS 寒天培地上では、比較的大きい平坦な黄色い集落を形成する。ビブリオ寒天培地上では、青みがかった半透明の集落を形成する。PMT 寒天培地上では、TCBS 寒天培地上より大きな中心部が褐色の黄色い集落を形成する。

(2) 生化学性状試験

分離培地上でコレラ菌を疑う集落は生化学性状試験を行いコレラ菌かどうかを確認する。

TSI 培地、LIM 培地、マンニット加フェノールレッドブロス、オキシダーゼ試験紙を使用する。

オキシダーゼ 陽性

運動性 陽性

ONPG 陽性

リジン脱炭酸 陽性

オルニチン脱炭酸 陽性

アルギニン脱炭酸 陰性

インドール 陽性

ぶどう糖からのガス産生 陰性

白糖発酵 陽性

マンニット発酵 陽性

イノシット発酵 陰性

無塩ブイヨンでの発育 陽性

上記の性状を示すものはコレラ菌である。

(3) コレラ菌の同定

上記の性状を示したものはコレラ菌免疫血清 O1 抗血清、O139 抗血清で凝集試験を行う。また、CT 産生性を遺伝子検査、RPLA、ELISA などの市販キットで検査する。