

Table 1: CHARACTERS USED IN THE DIFFERENTIATION OF BRUCELLA SPECIES AND BIOVARS

Species	Bio-t ype	CO <sub>2</sub> req't	H <sub>2</sub> S prod'n	Growth on media containing		Agglutination with monospecific antisera			Lysis by phage† at RTD			
				thionin*	fuchsin*	A	M	R	Tb	Wb	Bk	Fz
<i>B. abortus</i>	1	(+)‡	+	-	+	+	-	-	L	L	L	L
	2	(+)	+	-	-	+	-	-	L	L	L	L
	3**	(+)	+	+	+	+	-	-	L	L	L	L
	4	(+)	+	-	****	-	+	-	L	L	L	L
	5	-	-	+	+	-	-	-	L	L	L	L
	6**	-	(-)‡	+	+	+	-	-	L	L	L	L
	9	-	+	+	+	-	+	-	L	L	L	L
<i>B. suis</i>	1	-	+	+	*****	+	-	-	N	L	L	PL
	2	-	-	+	-	+	-	-	N	L	L	PL
	3	-	-	+	-	+	-	-	N	L	L	PL
	4	-	-	+	(-)	+	+	-	N	L	L	PL
	5	-	-	+	-	-	+	-	N	L	L	PL
<i>B. melitensis</i>	1	-	-	+	+	-	+	-	N	NL	L	N
	2	-	-	+	+	+	-	-	N	NL	L	N
	3	-	-	+	+	+	+	-	N	NL	L	N
<i>B. ovis</i>		+	-	+	(+)	-	-	+	N	NL	N	N
<i>B. canis</i>		-	-	+	-	-	-	+	N	NL	N	N
<i>B. neotomae</i>		-	+	-	-	+	-	-	N L or PL	L	L	L

L = Confluent lysis

PL = Partial lysis

NL = No lysis

\* Concentration = 1/50 000 w/v

† Phage R will lyse non-smooth *Brucella abortus* at RTDPhage R/O will also lyse *B. ovis* at RTD

‡ (+) = Most strains positive (-) = Most strains negative

\*\* For more certain differentiation of *B. abortus* Type 3 and Type 6, thionin at 1/25 000 (w/v) is used in addition. Type 3 = +, Type 6 = -.

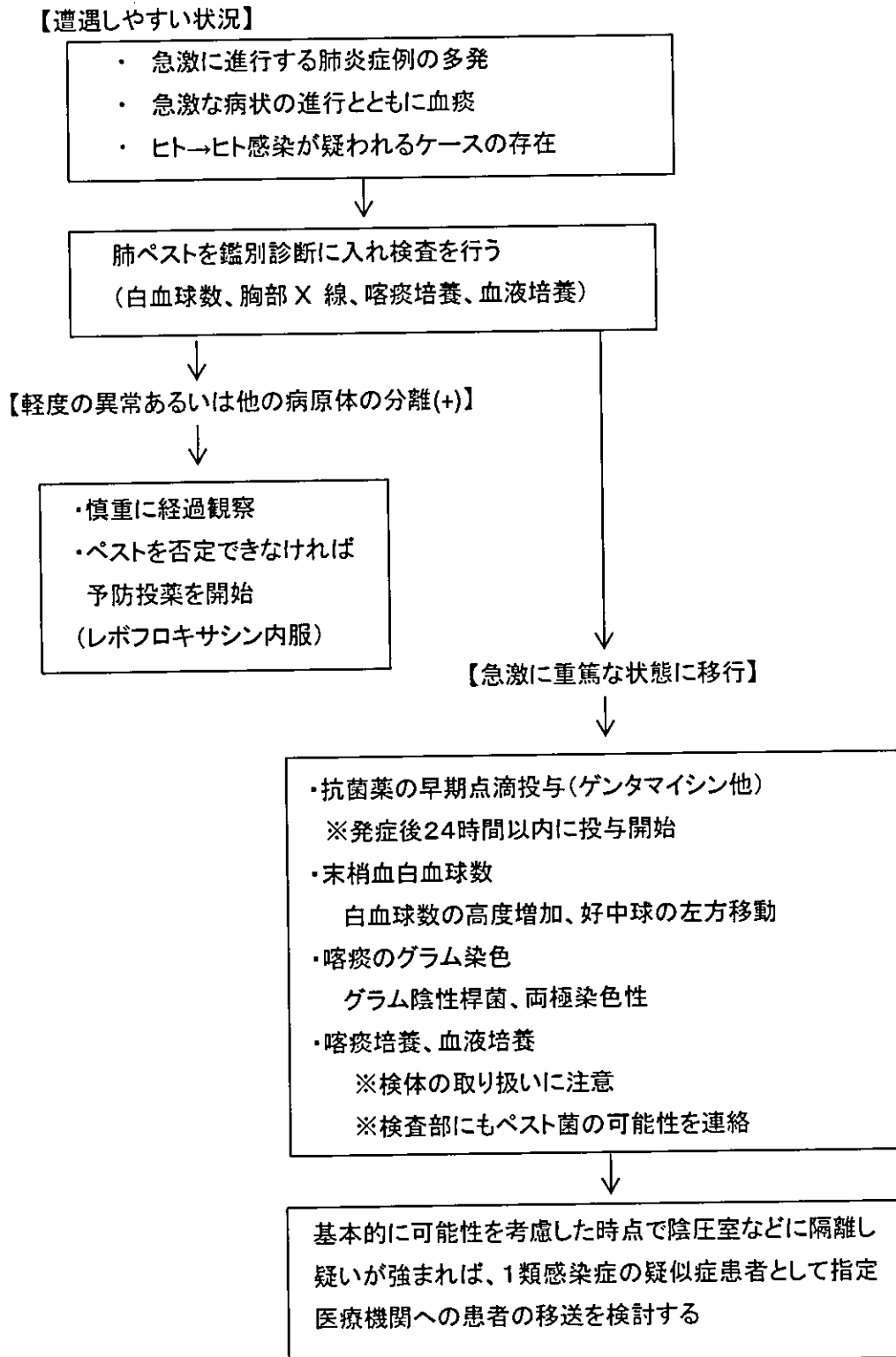
\*\*\* Some strains of this biovar are inhibited by basic fuchsin

\*\*\*\* Some isolates may be resistant to basic fuchsin, pyronin and safranin O

【疾患全体のサマリー】

## ペスト (Plague)

バイオテロが疑われる状況と対応(肺ペスト)



## 病原体の特徴

起炎病原体:ペスト菌 (*Yersinia pestis*)  
グラム陰性の多形形態を示す桿菌(安全ピン様の形態)  
主にマウスなどの齧歯類が保菌し、ノミを介して感染

## ペストの分類と潜伏期

腺ペスト、敗血症ペスト、肺ペストに大別される  
潜伏期:腺ペスト(3~7日)、肺ペスト(2~3日)

## 感染経路

腺ペスト:ノミの刺し口より感染  
肺ペスト:飛沫感染  
バイオテロ:菌のエアロゾル化による散布の可能性

## 臨床症状

1. 腺ペスト
  - ・局所症状  
リンパ節腫脹および疼痛など
  - ・全身症状  
急激な発熱(38°C以上の高熱)、頭痛、悪寒、倦怠感、嘔吐、筋肉痛など
2. 敗血症ペスト
  - ・腺ペストから敗血症への移行
  - ・ショックおよびDIC
3. 肺ペスト
  - ・腺ペスト末期や敗血症ペストの経過中に起こる(二次性肺ペスト)
  - ・高度な頭痛、嘔吐、高熱、呼吸困難、血痰
  - ・重篤な肺炎への急速な進行。
  - ※バイオテロの場合は肺ペストの状態から発症(原発性肺ペスト)。

## 検体の種類および採取法

血液、リンパ節穿刺吸引物、喀痰、生検組織等  
※血液培養は、抗菌薬投与前に3回検体を採取する。  
(1回目と3回目の採取の間隔は1時間程度開ける)

## 検体の輸送法

- ・喀痰、吸引探痰等は冷蔵状態にて輸送
- ・血液、髄液はカルチャーボトルで保温状態で輸送

## 微生物学的検査法

1. 菌の分離・同定
2. 抗原の検出
  - ・菌体抗原に対する蛍光抗体法など
3. 遺伝子学的検査
  - ・PCR法
4. 血清診断
  - ・血清抗体価(抗 Fraction 1 抗原)

## 感染症法における取り扱い

ペストは、感染症法において1類感染症に分類(直ちに最寄りの保健所に届ける)  
地域の特定感染症指定医療機関、もしくは第1種感染症指定医療期間への入院措置が行われる。

## 患者の隔離や汚染器材等の管理

肺ペストはヒトからヒトへの感染を起こす(患者は隔離の対象)  
汚染器材等の消毒には次亜塩素酸ナトリウム溶液など

## 治療の要点

肺ペストでは抗菌薬の病初期からの投与が必須  
【推奨される薬剤】  
・アミノ配糖体(硫酸ストレプトマイシン筋注、ゲンタマイシン筋注又は点滴静注)  
・テトラサイクリン系(ドキシサイクリン内服)  
・ニューキノロン系(シプロフロキサシン点滴静注、スパルフロキサシン内服、レボフロキサシン内服)

## 抗菌薬の予防投与

バイオテロによる事件に遭遇した場合は、抗菌薬の投与による予防が推奨される。  
ドキシサイクリン、ST合剤あるいはシプロフロキサシンなどを治療用量の1/2~同量を経口投与(7日間)



腺ペストの症例

下記ホームページより引用

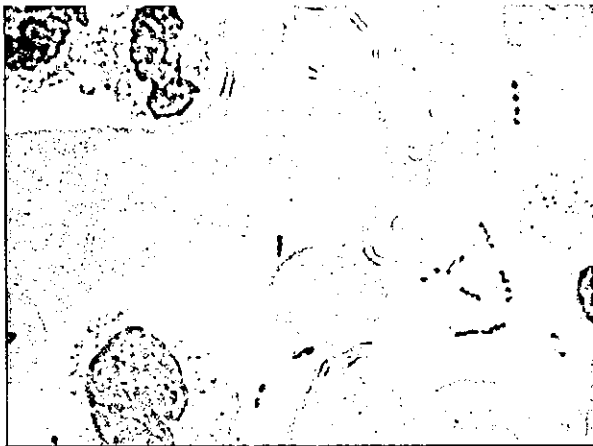
(<http://www.insecta-inspecta.com/fleas/bdeath/Black.html>)



肺ペスト症例の胸部X線像

下記ホームページより引用

([http://www.mja.com.au/public/issues/176\\_12\\_170602/whi10040\\_fm.html](http://www.mja.com.au/public/issues/176_12_170602/whi10040_fm.html))



安全ピンにたとえられるペスト菌の染色像

(Wayson 染色)

CDC ホームページより

(<http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/plague/wayson.htm>)

## 【疾患の詳細】

### ペスト (Plague)

#### 1. 病原体の特徴

ペストはペスト菌 (*Yersinia pestis*) に感染して起こる疾患である。ペスト菌は腸内細菌科のエルシニア属に分類されるグラム陰性の多形形態を示す桿菌である。Gram 染色、Wright 染色や Giemsa 染色および Wayson 染色では特徴ある明瞭な極小体が観察され、安全ピン様と称される。発育適温は 28~30℃ であるが、1~45℃ の幅広い温度域で発育する。

本菌は主にマウス、ラットなどの齧歯類が保菌し、ノミを介してヒトに感染する。ノミの刺し口よりペスト菌が感染するとリンパ節に移行し腺ペストを発症し、一方、飛沫感染を起こすと肺ペストを発症する (表 1)。

表 1. 一般的なペストの感染経路

- 
1. ペスト菌保有ノミによる刺咬
    - ・ノミの活動期に集中
  2. ペスト菌感染小動物との接触
    - ・体液を介して傷口から感染
  3. ペスト菌含有エアロゾルの吸入
    - ・ペスト菌による肺炎患者の気道分泌物
- 

本菌は硫化水素非産生でクエン酸塩を利用せず、ウレアーゼも陰性で他のエルシニア属の菌に比べると代謝系が乏しい。また他のエルシニア属の菌が 25℃ 培養で運動性を示すのに対し、ペスト菌は運動性を示さない点も特徴的である。

バイオテロに本菌が使用された場合の影響については、使用菌量、菌株の種類、環境条件、およびエアロゾル化の方法によって左右されるが、WHO は最も悪いシナリオを描いた場合、500 万人以上の都市にペスト菌が 50kg 散布されると、15 万人が感染し、3 万 6 千人が死亡する可能性があるとして予想している。

アメリカ国内でペストに感染したプレーリードッグが報告されたのに伴い、日本国政府

はペスト等の感染を防ぐためプレーリードッグを感染症予防法に基づき 2003 年 3 月から輸入禁止としている。

#### 2. 主な臨床像

ヒトペストは、腺ペスト、敗血症ペスト、肺ペストの 3 つの病型に大別される (表 2)。米国における 390 症例のペスト患者の集計によると、各病型の頻度は腺ペスト (84%)、敗血症ペスト (13%)、および肺ペスト (2%) となっており、圧倒的に腺ペストが多い。さらに各病型ごとの致死率はそれぞれ 14%、22%、および 57% となっている。

表 2. ペストの臨床症状

- 
1. 腺ペスト
    - ・局所症状
      - リンパ節腫脹および疼痛など
    - ・全身症状
      - 急激な発熱 (38℃ 以上の高熱)、頭痛、悪寒、倦怠感、嘔吐、筋肉痛など
  2. 敗血症ペスト
    - ・腺ペストから敗血症への移行<sup>1)</sup>
    - ・ショックおよび DIC
  3. 肺ペスト
    - ・腺ペスト末期や敗血症ペストの経過中に起こる (二次性肺ペスト)<sup>2)</sup>
    - ・高度な頭痛、嘔吐、高熱、呼吸困難、血痰
    - ・重篤な肺炎への急速な進行。
- 

1) 一部の症例は腺ペストの症状を示さずいきなり敗血症の状態となる

2) バイオテロの場合は肺ペストの状態から発症 (原発性肺ペスト)

#### 1) 腺ペスト

腺ペストはヒトペストの 8 割~9 割を占める主要な病型である。腺ペストの感染経路としてはペスト菌を保有したノミに咬まれることで、その傷口から感染するケースが多い。しかしまれに感染したヒトあるいは動物への接触によって伝播する場合もある。侵入部位から局所リンパ節に菌が移行すると、リンパ節は膿瘍化し腫大する。さらにリンパ行性や血行性に菌が脾臓、肝臓、骨髄など他臓器に移

行し、重症化すると全身に伝播して敗血症を起こす。

臨床症状としては、通常3～7日の潜伏期の後、急激な発熱(38℃以上)が出現し、頭痛、悪寒、倦怠感、不快感、食欲不振、嘔吐、筋肉痛、疲労衰弱や精神混濁などの強い全身性の症状が現れる。発症後3～4日経過して敗血症に至り、さらに2～3日以内に死亡する例がある。一般的にノミの刺咬部位の所見は乏しいと言われているが、化膿創や潰瘍、出血などを伴う場合がある。

## 2) 敗血症ペスト

ヒトペストの約1割は、リンパ節腫脹などの局所症状を示さないまま播種性の全身感染に至り敗血症を引き起こす。急激にショック状態に陥り、意識レベルの低下、四肢末端部の壊死、紫斑などが現れ、数日以内に死亡する。

## 3) 肺ペスト

腺ペストの末期や敗血症ペストの経過中に起こる肺炎を二次性肺ペスト(secondary pneumonic plague)と呼び、これらの病型を経ないで発症する場合を原発性肺ペスト(primary pneumonic plague)と定義することもあるが、両者の区別を明確にできない場合もある。原発性肺ペストは実際にはまれにしか認められない病型であり、ペスト菌を含有するエアロゾルの吸入が感染経路となっている。その感染源はバイオテロを除けば他のペストの患者となるが、腺ペストや敗血症ペスト患者からのヒト→ヒト感染は否定的で、二次性肺ペストの状態になって菌を飛沫状態で拡散させる。

バイオテロの際に菌がエアロゾルの状態で散布されると、この病型をとる。肺ペストでは感染が重篤な状態に陥ると肺に菌が到達し、肺炎の状態で喀痰から菌を排出するようになる。潜伏期間は通常2～3日とされるがより早期に発症する例もある。頭痛、嘔吐、高熱を訴え、呼吸困難、血痰を伴って肺炎が急激に重篤な状態に至る。発病後の病状の進展は急激で、数日以内に死亡する例が多い。なお肺ペストを臨床的に疑う重要な所見としては、

急激な病状の進行とともに血痰があげられる。

前述のように原発性肺ペスト患者は他の病型を経ないで重篤な肺炎を起こすため、リンパ節の腫脹を認めない点が二次性ペストとの鑑別点となる。原発性肺ペストとしてペスト患者が発生することはまれであるため、1例でも原発性肺ペスト患者が国内で発生したらバイオテロの可能性を考えるべきであり、もしさらに患者同士の接点がない状態で複数の原発性肺ペスト患者が発生したら、その際はバイオテロを強く疑うべきである。

## 3. 臨床検査所見

### 1) 血液生化学検査

ペストの典型例では末梢血白血球数は15,000～25,000/mm<sup>3</sup>と増加し、好中球優位で核の左方移動を伴う。白血球数が10万を超えるような類白血病反応(leukemoid reaction)を認めることもあり得る。軽度の血小板減少を伴うことが多く、DICに至っていない症例でもFDPの上昇がしばしば認められる。またGOT、GPT、およびビリルビンの上昇を認めることがある。

### 2) 画像検査その他

肺ペスト症例の胸部X線像では斑状の気管支肺泡性の浸潤影を認め、さらに肺葉性、または区域性のconsolidationを認める。これらの陰影はまれに空洞性変化を伴う。

## 4. 確定診断

### 1) 検体の採取、輸送、保存など

#### (a) 採取

検査に必要とされる材料は、血液、咽頭スワブや喀痰(肺ペストが疑われる場合)、リンパ節吸引液(腺ペストが疑われる場合)、脳脊髄液(髄膜ペストが疑われる場合)である。

感染初期、血中への菌の出現は間歇的なもので、45分間隔で3回採取が望ましい。血清学的検討のためには、期間をあけてペア血清を採取する。

初期の腫脹リンパ節は柔らかくも、壊死状でもないために、注射器を用いて生理食塩水を注入し、それを吸引する。

患者が死亡した場合には培養、免疫組織化学染色、および蛍光抗体検査を行うためにリンパ節、肝臓、脾臓、肺、および骨髄を採取する。

#### (b) 輸送・保存

検体（チューブ等に採取した）は紙にくるんでビニール袋に入れ、さらに二次容器（破損しにくいもの）に密封し、保冷剤を入れて送付する。

#### (c) 採取時の注意

検体採取のために患者と接する際は、マスク、ゴム手袋、眼鏡（ゴーグル）、ガウンを着用し、感染防止に注意を払う。検体には雑菌が混入しないように注意する。

## 2) 微生物学的検査法

### (a) 菌の分離・同定

*Y. pestis* は腸内細菌科に属する  $1.0 \times 2.0 \mu\text{m}$  の卵円形の桿菌で、グラム陰性、両極染色性を有し、芽胞と鞭毛を欠く。

培養はブレインハートインフュージョン培地、ヒツジ血液寒天培地、マッコソッキー培地などで行う。固形培地で  $37^\circ\text{C}$ 、48 時間の培養後、直径  $1\sim 2\text{mm}$  の灰白色、半透明のコロニーを形成する。培養 48~72 時間後にはコロニーは盛り上がり辺縁が不均一な「ハンマーで叩きつぶした銅貨や目玉焼き」のような形状となる。

ファージを用いた溶菌試験（ $20^\circ\text{C}$  で 18~24 時間培養）でペスト菌と同定される。 $37^\circ\text{C}$  で培養すると *Y. pseudotuberculosis* や他の腸内細菌でも溶菌することがある。

自動細菌同定システムも有効ではあるが、時に *Y. pseudotuberculosis* との誤同定があったり、システムのプログラムが適当でない場合もある。

スメアは Wayson または Giemsa 染色およびグラム染色を行うほか、抗 Fraction 1 (F1) 抗体を用いた直接蛍光抗体検査も行う。

グラム染色を行う際の脱色が不十分であるとペスト菌の両極染色性がグラム陽性双球菌と間違われるおそれがある。

### (b) 抗原の検出

ペスト菌の病原性に関連した因子のうち荚膜抗原 (F1 抗原) は易熱性タンパク多糖体抗原で、多型核白血球からの食作用に対する抵抗性を担っている。抗 F1 抗体や抗血清を用いて、直接蛍光抗体法によって F1 抗原を検出する。

このほかにペスト菌にはペスチシン、線維素分解因子、VW 抗原などの病原因子が知られている。

### (c) 遺伝子学的検査

ペスト菌ゲノム状の侵入性遺伝子 (*inv*)、病原性プラスミド上の荚膜抗原遺伝子 (*caf1*)、プラスミノゲン活性化遺伝子 (*pla*) などを標的にした PCR が報告されている。

### (d) 血清診断

抗体検査はペア血清を用いて F1 抗原に対する抗体価の変化（4 倍以上の上昇）を血球凝集反応で証明する。ペア血清のない場合は、16 倍以上で陽性とする。血球凝集反応の特異性は F1 抗原を用いた血球凝集阻止試験で確認する。

発症後 5 日程度で陽転する患者もいるが、多くは 1~2 週間を要する。3 週間を要する患者もいる。患者の 5% 程度は抗体価の上昇を示さない。抗菌薬療法が早期に行われると陽転が遅れる。

### (e) 鑑別診断

腺ペストは連鎖球菌やブドウ球菌によるリンパ節腫脹、伝染性単核球症、ネコひっかき病、フィラリア症、ダニチフス、野兎病、その他の急性リンパ節腫脹を伴う疾患と鑑別の必要がある。特に菌侵入部位の皮膚や粘膜に形成される潰瘍は局所リンパ節炎を伴った野兎病と類似している。鼠径部のブボは鼠径部ヘルニアと間違われることがある。腹腔内リンパ節の腺ペストの場合には虫垂炎、急性胆嚢炎、全腸炎等、緊急の外科処置が必要となる疾患と類似している。胸腔内や頸部深部のリンパ節が関与する場合も診断が難しい。

ペストによる敗血症も、原因不明の敗血症、あるいはグラム陰性菌による敗血症とされることがあり、緊急を要する。

肺ペストは肺炎球菌、連鎖球菌、インフル

エンザ菌、炭疽菌、野兎病菌、レジオネラ、レプトスピラ、ハンタウイルス肺症候群、およびインフルエンザウイルスなどによる肺炎との鑑別を要する。

### 3) 微生物学的検査結果に基づく症例定義

#### (a) ペストの可能性のある患者：

- 臨床症状および疫学状況からペストが疑われる。
- 臨床材料からペスト菌と疑わしい菌が分離される、または認められる。

#### (b) 疑似ペスト患者（以下のどれかが該当した場合）：

- 直接蛍光抗体法またはそのほかの標準的な抗原検出法によって臨床材料中に F1 抗原が証明される。
- 臨床材料からの分離菌の生化学的性状がペスト菌と一致、または PCR で陽性を示す。
- 単回採取の血清の F1 抗原に対する抗体価が過去の感染歴やワクチン接種では説明することのできない高い陽性価（16 倍以上）を示す。

#### (c) 確定ペスト患者（以下のどれかが該当した場合）：

- 培養した分離菌がファージ試験でペスト菌と確定されたとき。
- ペア血清の F1 抗原に対する抗体価が 4 倍以上の上昇を示したとき。

## 5. 治療

### 1) 薬物療法（抗菌薬療法）

大規模発生時には静脈内投与は選択されず、経口投与が推奨されるべきである。その他の場合には患者の状態が改善された時に経口投与に変更すべきである。さらに、体内移行が優れている薬剤（ciprofloxacin, doxycycline）は初回から経口投与を選択可能である（資料参照）。

### 2) その他治療上の留意点

ペストの薬剤感受性は良好で、早期から治療を行えば治癒も可能とされている。ただし

肺ペストの場合は病気の進行が極めて速いので、特に病初期からの抗菌薬の投与が必須であり、発症後 24 時間以内に適切な抗菌薬が開始されないと死に至る場合が多い。ストレプトマイシンはペストに最も効果があるとされているが、その副作用に充分留意して投与を行う。なお冷戦時代のソ連では軍事利用目的で多剤耐性のペスト菌を製造していたという報告もあり、バイオテロに使用された菌が耐性を有する可能性も考慮して、実際に菌が分離された場合には薬剤感受性の測定もなされるべきである。

もし肺ペストが発生した地域において、38 度以上の発熱、呼吸器感染の症状を新たに発症した患者、あるいは新生児で頻呼吸を伴う症例に遭遇した場合には、ペストに有効とされる抗菌薬を注射によって投与することが望ましい、と警告する研究者もいる。

## 6. 予防（ワクチン）

ホルマリン不活化全菌体ワクチン（Yreka 株）（国立感染症研究所製）が使われる。主な接種方法は初回接種（0.5 ml）3 日後、2 回目接種（1.0 ml）さらに 3 日後 3 回目接種（1.5 ml）する。追加免疫は、初回免疫終了後 12 ヶ月以内に 0.5 ml を皮下注射。現在のところ、検疫法に基づき検疫所で使用されている。米国ではホルマリン不活化全菌体ワクチン（195/p 株）（Greer 社）が使用される。6 ヶ月以内の 3 回の初回免疫ののちに 12 ヶ月以内に追加免疫として 0.2 ml を皮下注射する。副作用は接種部位の浮腫や硬結などの軽度な局所反応のみの場合から、高熱、全身倦怠感、頭痛などの重篤な全身性反応まで生じる。米国では接種部位の浮腫や硬結などの軽度な局所反応が 29%、高熱、全身倦怠感、頭痛などの重篤な全身性反応が 20%であった。ホルマリン不活化全菌体ワクチンは腺ペストには有効であるが、肺ペストにはほとんど効果が認められない。免疫の持続期間は 6 ヶ月以内。弱毒生菌ワクチンもあるがヒトでの有効性は確認されていない。安全性がひくい。成分ワクチンとして F1 抗原や V 抗原を抽出したものが動物



実験で有効性が確認された。弱毒サルモネラ生菌にこれら抗原遺伝子を保つプラスミドを導入した経口ワクチンも開発中である。鼻に噴霧する方式のペストワクチンも開発中である。

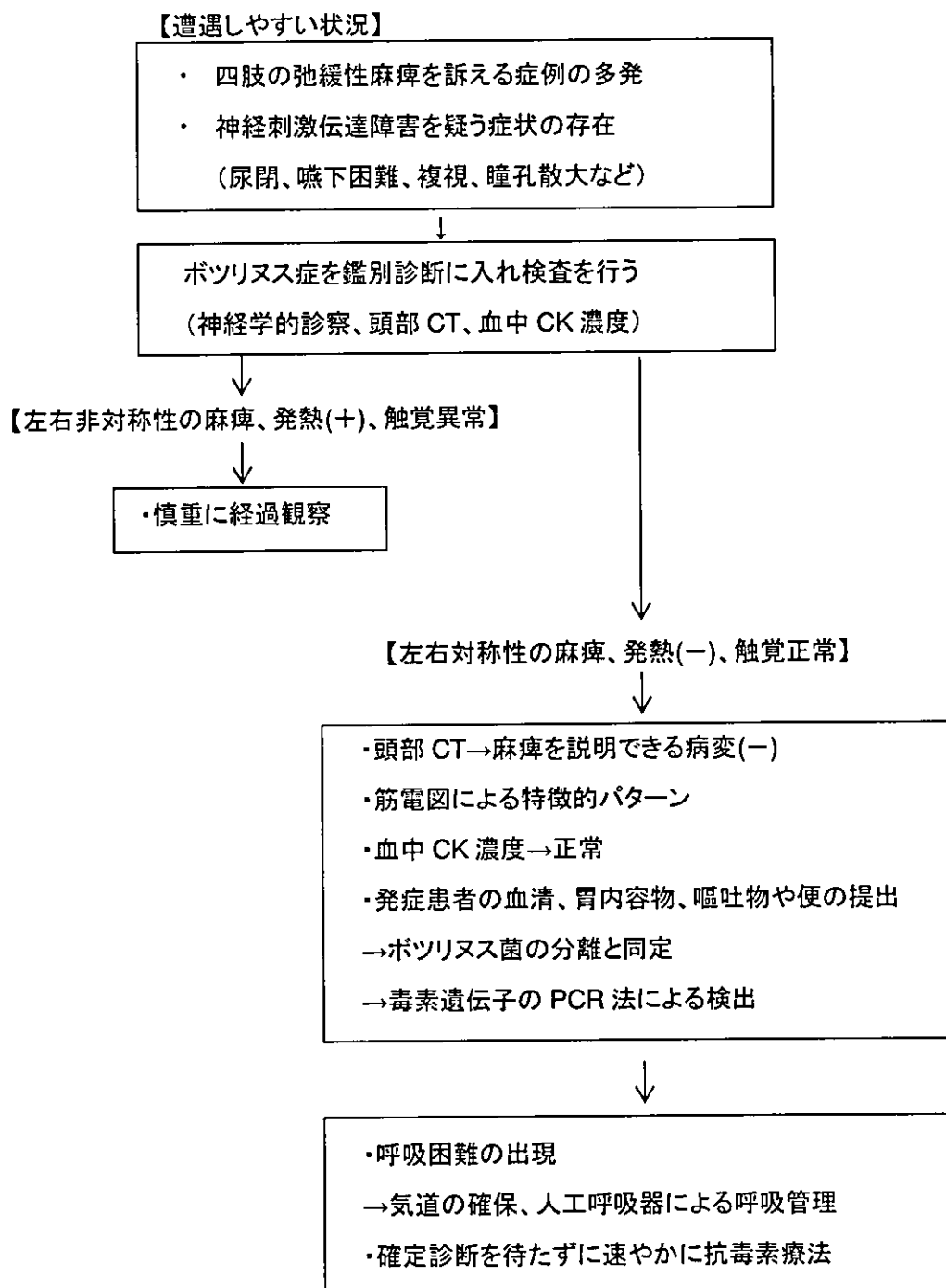
#### 参考文献

1. 塚野尋子：ペスト、感染症発症動向調査週報、2003
2. 厚生労働省：生物兵器テロの可能性が高い感染症について。厚生労働省ホームページ (<http://www.mhlw.go.jp/houdou/0110/h1015-4.html>)
3. 東京都新たな感染症対策委員会監修、東京都衛生局医療福祉部結核感染症課編集：東京都感染症マニュアル改訂版。東京都政策報道室都民の声部情報公開課（東京）2000.
4. Thomas V. Inglesby, et al. Plague as a Biological Weapon. JAMA 283:2281-2290, 2000.

【疾患全体のサマリー】

## ボツリヌス症 (Botulism)

### バイオテロが疑われる状況と対応



## 毒素・病原体の特徴

- ボツリヌス菌 (*Clostridium botulinum*): 偏性嫌気性のグラム陽性桿菌、芽胞を形成
- ボツリヌス毒素: 神経伝達部位におけるアセチルコリン放出を抑制、熱や水道水中では不安定

## 潜伏期

- 潜伏期: 数時間～8日間程度と幅広い。  
(曝露された毒素量、芽胞の量、感染経路などに大きく影響される)

## 感染経路

- 経口摂取: 毒素、または芽胞が混入した食品、飲料水
- バイオテロ: 毒素を散布する可能性が最も高い

## 臨床症状

1. 消化管の障害  
便秘、嘔気、嘔吐、腹痛、嚥下困難など
2. 泌尿器系の障害  
尿閉
3. 視覚異常  
眼筋の麻痺による複視、瞳孔散大、  
対光反射の消失、めまい、眼瞼下垂
4. 呼吸器の障害  
呼吸筋麻痺、呼吸困難
5. 運動筋の障害  
四肢筋力の低下、歩行障害など
6. 血圧調節障害  
立ちくらみ(起立性低血圧)

※ 臨床的なボツリヌス症の診断には

- 1) 眼筋の麻痺を伴う左右対称性の弛緩性麻痺
- 2) 発熱を伴わない
- 3) 触覚等の感覚は正常  
が重要なポイントとなる。

## 検体の種類および採取・輸送法

- 血清、腸管内容物、便、毒素の混入が疑われる食品など
- 毒素検出用の血清は 10ml 以上の量を提出
- 検体は凍結状態で輸送するのが望ましい。
- 水道水など塩素が入っていると毒素の失活が早い

## 微生物学的検査法

1. 毒素の検出(マウスの腹腔内に接種)
2. PCR: ボツリヌス菌の毒素遺伝子を検出  
※毒素の検出が困難な例も多いとされている。

## 患者の隔離や汚染器材等の管理

- ヒトからヒトへの感染はない(患者の隔離は不要)。
- ボツリヌス毒素は失活しやすいため、汚染器材は煮沸などで充分
- 大量に菌の存在が考えられる場合にはオートクレーブ処理を行う。

## 治療の要点

### 【抗血清療法】

ボツリヌス毒素に対する抗血清の早期投与が第一選択  
臨床的にボツリヌス症が疑われた場合は、確定診断を待たずに速やかに抗毒素療法を実施する。

10,000～20,000 単位を筋注あるいは静注

### 【全身管理その他】

気管内挿管・気管切開による気道の確保

人工呼吸器による呼吸管理

胃洗浄や浣腸(消化管内の毒素を除去)

塩酸グアニジン投与(アセチルコリンの放出を促進)

## 抗菌薬の予防投与

- 基本的に抗菌薬は無効
- 逆に体内に存在する菌が溶菌して毒素が放出されると、症状が悪化する危険性が指摘されている。



乳児ボツリヌス症での筋肉の弛緩  
国立感染症研究所のホームページより引用  
( [http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k01\\_g3/k01\\_46/k01\\_46.html](http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k01_g3/k01_46/k01_46.html) )



ボツリヌス症を発症したマウス  
ボツリヌス毒素による腹部筋肉の陥凹(腹壁の陥凹)  
を認める。

(国立感染症研究所 高橋元秀博士 提供)



ボツリヌス症例の両側性顔面神経麻痺  
John Hopkins University のホームページより引用  
(<http://hopkins-heic.org/images/botulism.jpg>)

## 【疾患の詳細】

### ボツリヌス症 (Botulism)

#### 1. 病原体・毒素の特徴

ボツリヌス症はボツリヌス菌 (*Clostridium botulinum*) が産生する毒素により発症する運動神経・筋の麻痺性疾患である。ボツリヌス菌は偏性嫌気性のグラム陽性桿菌で芽胞を形成し、世界各地の河川の泥、土壌中に存在する。ボツリヌス菌の毒素は神経伝達部位におけるアセチルコリン放出を抑制する。その性状の違いにより A~G 型の 7 つの型に分類されている。各毒素型によってその毒性は異なると言われているが、体重 70kg のヒトにおけるボツリヌス毒素の推定致死量は、非経口的投与で約 0.09~0.15 µg、吸入では 0.7~0.9 µg、経口的投与で 70 µg とされている。ボツリヌス毒素は消化管あるいは呼吸器系の上皮からは吸収可能であるが、健常皮膚からは浸入しない。ボツリヌス毒素の安定性は低く、空気中では 12 時間以内、日光下では 1~3 時間でその毒性を失う。また熱にも弱く、80°C、30 分間で失活する。水中では 3 mg/L の塩素濃度下において 20 分で失活し、通常の水水道残留濃度とされる 0.4 mg/L の濃度では、20 分間で 8 割が失活する。

#### 2. 主な臨床像

ボツリヌス症では神経刺激伝達障害が発生し、全身の横紋筋、平滑筋の筋力の低下に伴うさまざまな症状が出現する (表 1)。潜伏期間は、曝露された毒素量あるいは芽胞の量、感染経路などによって左右され、数時間~2 週間程度と幅広い (ただし大半は 12~36 時間の間に発症する)。症状は全身の横紋筋および平滑筋の弛緩性麻痺に伴って以下の症状を示す。腸管の蠕動が障害された場合は、便秘、嘔気、嘔吐、腹痛、嚥下困難、口渇などの症状を訴え、泌尿器系の障害では尿閉が出現する。眼筋が麻痺すると複視、瞳孔散大、対光反射の消失、めまい、眼瞼下垂が認められ、それ以外に四肢筋力の低下、歩行障害、立ちくらみ (起立性低血圧) を訴える。呼吸筋の麻痺が起ると呼吸困難が出

現し、さらに呼吸状態が悪化すると死に至る場合がある。

表 2. ボツリヌス症の症状

1. 消化管の障害	便秘, 嘔気, 嘔吐, 腹痛, 嚥下困難など
2. 泌尿器系の障害	尿閉
3. 視覚異常	眼筋の麻痺による複視, 瞳孔散大, 対光反射の消失, めまい, 眼瞼下垂
4. 呼吸器の障害	呼吸筋麻痺, 呼吸困難
5. 運動筋の障害	四肢筋力の低下, 歩行障害など
6. 血圧調節障害	立ちくらみ (起立性低血圧)

ボツリヌス症の一般的な感染経路としては、毒素、または多量の芽胞が混入した食品、飲料水等を摂取することで起こるとされているが、ボツリヌス菌がバイオテロに用いられた場合、ボツリヌス菌あるいは毒素を空気中に散布するか、食料や飲料水へ混入させる手段が考えられる。

なお臨床的なボツリヌス症の診断には、1) 眼筋の麻痺を伴う左右対称性の弛緩性麻痺、2) 発熱を伴わない、3) 触覚等の感覚は正常である、ことが重要なポイントとなる。

#### 3. 臨床検査所見

##### a. 血液生化学検査

ボツリヌス症に特徴的な生化学的所見は認めず、他の筋疾患において認められるような CK レベルの上昇も認めない。

##### b. 画像検査その他

ギランバレー症候群、重症筋無力症、脳卒中など他疾患との鑑別のため、筋電図や頭部 CT が施行される。筋電図では、brief-duration、small-amplitud、overly-abundant motor-unit action potentials (BSAP) や post tetanic facilitation などの特徴的パターンを認める。一方、頭部 CT では麻痺の原因となるような所見は認めず、脳梗塞その他との鑑別に有用である。

#### 4. 確定診断(病原体診断)

##### a. 検体の採取、輸送、保存など

ボツリヌス毒素を空中散布した(施設空調内を含む)ことが疑われる場合は、毒素と接した衣類、紙類からは毒素の検出が可能と思われる。発症患者の血清、胃内容物、嘔吐物や便、及び人体に直接触れていれば、髪の毛、皮膚のスワブも検査の対象物である。患者治療に抗コリンエステラーゼ等の薬剤を投与している場合は、マウスに対する毒性があるため、検体は透析して用いることが必要である。毒素を食品、飲料水等に混入したことが疑われる場合は、患者の食べた食事の残り又は疑いのある食品等を検査材料とする。

ボツリヌス菌を対象とする検査は、疑われる材料からの菌分離が求められる。全ての採取後の材料の保存は、毒素や菌が含まれている可能性があるために取り扱いには慎重に行い、周囲への汚染には注意が必要である。保存および輸送に際しては、乾燥や高温を避けて、冷蔵状態での管理が求められる。輸送に際しては、検体の漏出、拡散に注意し、密封した一次容器に入れた後、プラスチック又はステンレスの二次容器に入れて冷蔵状態で輸送する。毒素は単純蛋白なために温度の変動、pH等の影響を受けて、毒素活性の低下がおこるために長期間保存する場合は冷凍(-30~-80℃)する。

##### b. 微生物学的検査法

ボツリヌスの検査は、検体からボツリヌス毒素を証明すること、または検体からボツリヌス菌を分離することである。

ボツリヌス症は、ボツリヌス毒素の検出が最も重要で、検体中からの毒素の証明によってボツリヌスと確認される。ボツリヌス毒素の検出や確認試験として標準的に用いられる検査法は、マウスを用いた毒性試験、さらに診断用ボツリヌス抗毒素血清による中和試験であり、約10~50pgのボツリヌス毒素を検出できる。ボツリヌス症が疑われる場合、ボツリヌス毒素の検出と共にボツリヌス菌の分離を行うが、菌の分離は、しばしば成功しないことがある。

##### ・マウス試験

マウス試験には、マウス2匹以上を1群とする。検体から抽出した液および100℃10分間加熱処理したものをそのまま0.5mlずつマウス腹腔内に注射する。試験の対照として、試験管内で検体液とA型ボツリヌス抗毒素血清(1IU/ml)を等量に混合し、37℃15~30分間反応させた後、0.5mlずつをマウス腹腔内に注射する。同様に、抗毒素血清にはB~Fの各型を個々に用い中和試験をおこなう。注射後24時間までは、1、2、4、8、12、18時間目など、可能な限りこまめに観察する。ボツリヌス毒素陽性の場合には、大半のマウスは24時間以内に発症し、毒素が強い場合にはマウスは死亡する。検体を加熱処理して接種したマウスは、毒素が熱で破壊されるために、発症しない。通常、注射後4日間まで観察する。マウスはボツリヌス毒素による特有の症状(腹壁の振動と陥凹、後肢麻痺、呼吸困難:写真集参照)を呈して死亡し、抗毒素のどれか一つの群が生存した場合、生存群に使用した血清型に相当する毒素の存在が確認されることとなる。

実験動物のマウスの入手に時間を要することが多いために、免疫学的手法を用いた毒素の検査法として、本研究班の活動として、デンカ生研の協力を得て、逆受身ラテックス凝集反応法による毒素の検出法を検討した。市販製造はしていないために、試験的使用を希望する場合は、2年間の有効期限内であれば提供することが可能である。

##### ・PCR

PCR法によるボツリヌス毒素遺伝子の検出は、(株)宝酒造で販売している診断キットが利用されている。しかし、サイレント遺伝子(毒素遺伝子が存在するが、毒素産生が確認されない)の存在が知られていること等から、PCR法単独ではボツリヌス毒素の有無を決定できず、最終的にはマウス試験法によって毒素産生性の有無を決定しなければならない。しかし、PCR法は、培養液中の菌の存在や、大量の分離株の毒素産生性をスクリーニングする場合に有効である。以下に、PCR法によるボツリヌス毒素遺伝子の検査法の概略を示す。

## (1) テンプレートの作製

- ①疑わしい集落をブドウ糖・澱粉加クックドミート培地に接種し、30℃で一夜培養する。
- ②培養液 0.2 ml を 1.5 ml のエッペンドルフチューブに採取し、12,000 rpm、4℃で10分間遠心する。
- ③ピペットマン等を用いて上清を捨て(毒素があるので要注意)、0.2 ml の TE-0.1% Tween20 を加える。
- ④沈査を試験管ミキサーで均一に懸濁し、100℃で10分間加熱する。この処理によって、毒素が失活すると共に、遺伝子も抽出される。
- ⑤12,000 rpm、4℃で10分間遠心した上清を PCR に供する。

## (2) PCR 反応

市販のプライマー等を用い、添付マニュアルに従って行う。

ボツリヌス症は、平成 11 年 4 月より施行された「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」により、また、平成 15 年度の感染症新法の改正におけるボツリヌス関係の分類、届出基準は、一部以下のように変更された。「ボツリヌス症」として、現在までに報告または発生が想定されるボツリヌス症のすべてを四類感染症として、全数把握する疾患として取り扱うこととなった。これらの病型は、菌の増殖する場所が食品の場合は「食中毒型」もしくは「その他原因不明」が想定される。また、菌が生体内で増殖することによりおこるボツリヌス症は、「乳児型」、「創傷型」、「成人腸管定着型」および「その他原因不明」として区分される。今までの法的分類、届け出で義務として、ボツリヌス食中毒は、食品衛生法（第 7 条）で患者の届出を医師に求められる。食品衛生法施行令（第 6 条、第 7 条）および食品衛生法施行規則（第 26 条）で保健所における調査、報告を義務づけていた。改正された法律では、すべてのボツリヌス症については、全数を把握する目的で、上述した四つの病型に属しないと判断された場合は、ボツリヌス毒素によるテロによる事例を含めて「その他原因不明」として分類、届出を可能とした。

ボツリヌスの報告のための基準としては、「診断した医師の判断により、症状や所見から当該疾患が疑われ、かつ、以下のいずれかの方法によって病原体診断がなされたもの」としている。

1. 病原体及び毒素の検出：例として、嘔吐物や腸内容物等からのボツリヌス菌の分離と同定と、分離した菌からのボツリヌス毒素の検出など
2. 病原体の遺伝子の検出：例として、患者の糞便からの毒素遺伝子の PCR 法による検出など

## 5. 治療

### a. 薬物療法(抗菌薬療法)

本疾患は毒素が原因となって引き起こされる疾患であるため、基本的に抗菌薬は無効である。バイオテロの際に毒素ではなく、菌が散布されて体内に感染している場合には、逆に抗菌薬の投与によって症状が悪化する可能性も指摘されている。しかし一方で、患者の腸管内などで毒素が産生される可能性があれば、抗菌薬の投与を考慮すべきとの意見もあり、その際はペニシリン製剤の投与が推奨されている。また患者の便を介して周囲へ菌を伝播する可能性があれば、二次感染予防目的として除菌を試みる必要がある。

### b. その他治療上の留意点

ボツリヌス毒素に対する抗血清の早期投与が第一選択となる。抗毒素（血清）療法はそのタイミングを逸してしまうと有効性は期待できないため、臨床的にボツリヌス症が疑われた場合は、確定診断を待たずに速やかに抗毒素療法を実施する。抗毒素製剤は国家備蓄品として国内に常時保管されている。通常 10,000～20,000 単位を筋肉内または静脈内に投与するか、希釈して点滴静脈内に投与する。症状の軽減が認められない場合は 3～4 時間ごとに 10,000 単位以上をさらに投与する。抗血清を投与して有効であった場合でも、人口呼吸器による管理は数週間継続する必要があると言われている。

抗血清投与によるアナフィラキシー、血清病

など抗毒素投与の際の副反応に対しては、ノルエピネフリン、抗ヒスタミン製剤および副腎皮質ステロイドなどを予め準備しておき、症状に応じて投与する。

ボツリヌス症の治療のポイントは、呼吸障害によって致命的な状態に陥りやすいので、気管内挿管・気管切開による気道の確保とともに人工呼吸器による呼吸管理を行う必要がある点である。消化管内に貯留した毒素を除去するために胃洗浄や浣腸が行われる。アセチルコリンの放出を促進・増強するために塩酸グアニジン投与の有効性が報告されている。

## 6. 患者の隔離や汚染器材等の管理

ヒトからヒトへの感染はないので患者を隔離する必要はない。ボツリヌス毒素は上記の通り、加熱されたり、空気、塩素等が存在する条件下では不安定で失活しやすいため、汚染器材は煮沸などで充分であるが、大量に菌の存在が考えられる場合にはオートクレーブ処理を行う。

## 参考文献

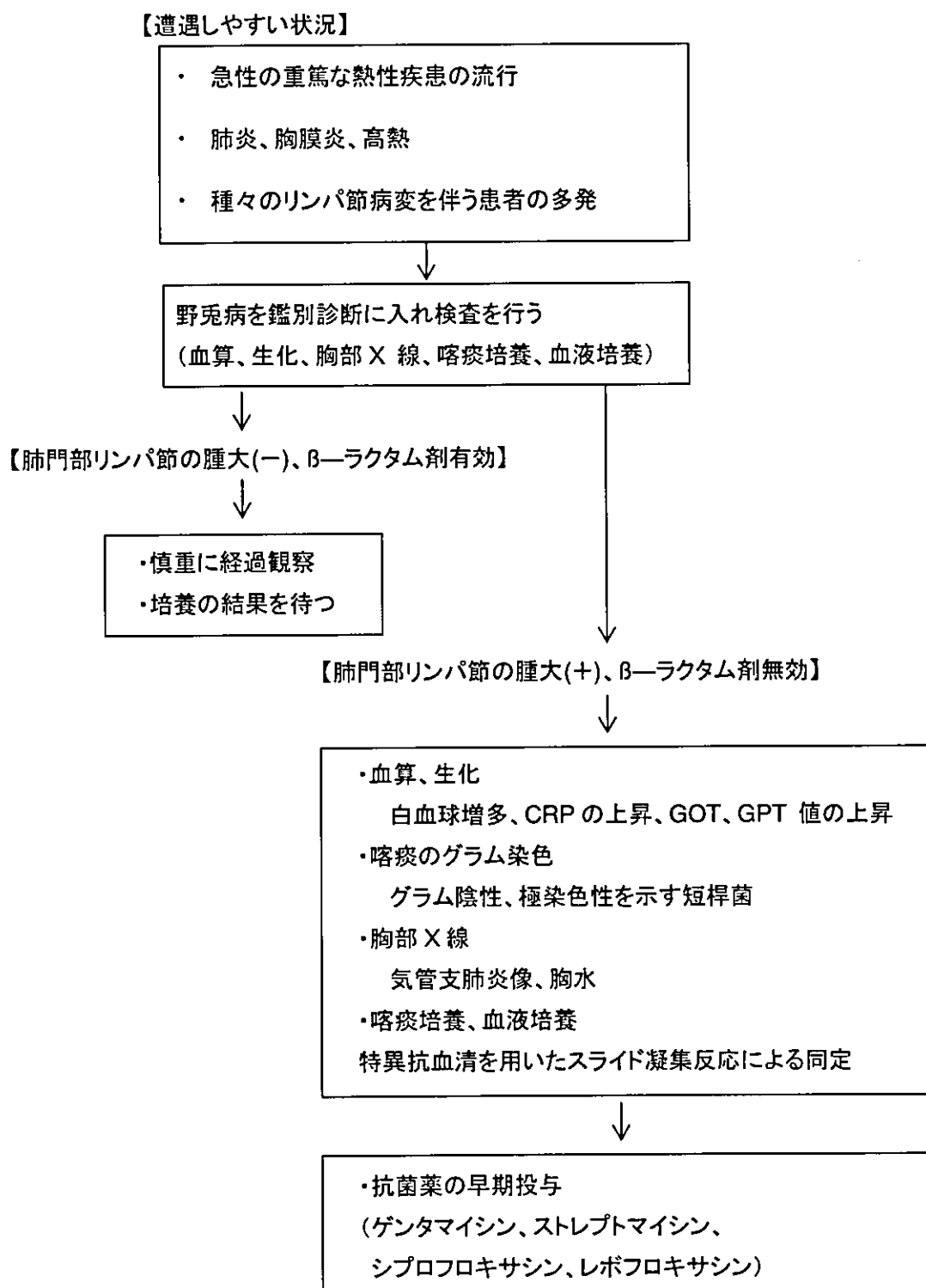
1. 高橋元秀、岩城正昭、荒川宜親：ボツリヌス症『感染症の診断・治療ガイドライン』日医雑誌. 128:97-100, 2002.
2. Arnon, SS. Botulinum Toxin as a Biological Weapon, Medical and Public Health Management. JAMA 285:1059-1070, 2001.
3. Martin CO, Adams HP Jr. Neurological aspects of biological and chemical terrorism: a review for neurologists. Arch Neurol 60:21-25, 2003.
4. Casadevall A. Passive antibody administration (immediate immunity) as a specific defense against biological weapons. Emerg Infect Dis. 8:833-841, 2002.
5. 厚生労働省大臣官房厚生科学課：生物兵器テロの可能性が高い感染症について（厚生労働省ホームページ；  
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/0110/h1015-4.html>）, 2001.



【疾患全体のサマリー】

## 野兔病 (Tularemia)

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: 野兔病菌 (*Francisella tularensis*)  
形態: グラム陰性の多形性を示す桿菌  
保菌動物: ウサギ、プレーリードッグ、その他

## 野兔病の分類と潜伏期

7つの病型に大別される  
潜伏期: 1週間以内

## 感染経路

保菌動物からの直接的な感染  
マダニなどを介した間接的な感染  
バイオテロ: 菌のエアロゾル化による散布および  
菌で汚染した飲料水による感染拡大の可能性

## 臨床症状

1. リンパ節型  
四肢の感染に伴う腋窩のリンパ節腫脹が多い  
菌侵入部位の潰瘍は認めない
  2. 潰瘍リンパ節型  
所属リンパ節の腫脹、化膿、潰瘍に加え、  
菌侵入部位の壊死や潰瘍を認める
  3. 眼リンパ節型  
激しい結膜炎症状(流涙、眼瞼浮腫)を訴える  
耳前部や頸部のリンパ節腫脹を伴う
  4. 鼻リンパ節型  
鼻粘膜のジフテリア様の痂皮形成  
顎下、頸部リンパ節のリンパ節腫脹を伴う
  5. 扁桃リンパ節型  
膿苔、膿疱を伴った扁桃腫脹  
顎下、頸部リンパ節の腫脹を伴う
  6. 肺炎型  
日本では現在まで報告はない  
胸痛を伴う肺炎症状を認める
  7. チフス型  
発熱、意識障害、髄膜刺激症状  
リンパ節腫脹は認めない
- ※バイオテロの場合は主に肺炎型からの発症が  
予想されるが、エアロゾルによって散布された  
菌の侵入部位によっては他の病型も取りうる。

## 検体の種類および採取法

血液、リンパ節穿刺吸引物、喀痰、胃液、生検組織等  
※ただし血液培養の陽性率は低い

## 検体の輸送法

- ・喀痰、吸引採痰等は冷蔵状態にて輸送
- ・血液はカルチャーボトルで保温状態で輸送

## 微生物学的検査法

1. 菌の分離・同定
2. 抗原の検出
  - ・組織片スタンプの蛍光抗体染色
  - ・病理切片の免疫染色など
3. 遺伝子学的検査
  - ・PCR法
4. 血清診断
  - ・バイオテロにおいては血清診断の有用性は低い

## 感染症法における取り扱い

野兔病は、感染症法において4類感染症に分類

## 患者の隔離や汚染器材等の管理

ヒトからヒトへの感染はみられない  
汚染材料は焼却あるいはオートクレーブ滅菌  
野兔病が疑われる検査材料はバイオセーフティ・  
レベル2の取り扱い

## 治療の要点

野兔病菌はβ-ラクタム系抗菌薬には耐性  
【推奨される薬剤】  
・アミノグリコシド、テトラサイクリン、クロラムフェニ  
コール、マクロライド

## 抗菌薬の予防投与

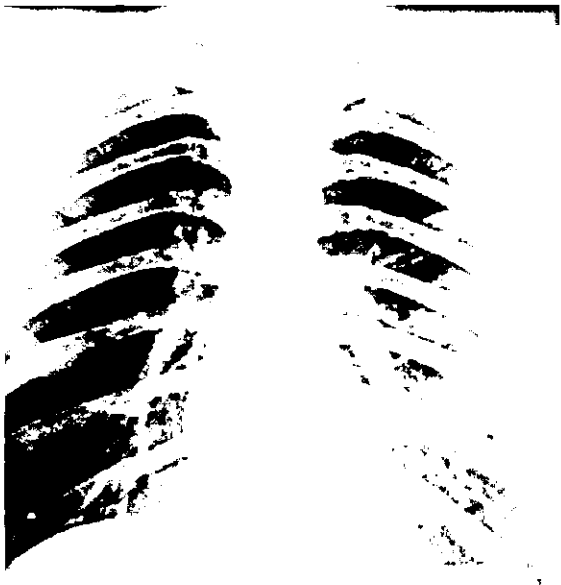
バイオテロによる事件に遭遇した場合は、抗菌薬  
の投与による予防が推奨される。



扁桃リンパ節型野兔病患者にみられた頸部リンパ節の腫脹  
David T. Dennis, et al. JAMA 285: 2763-2773, 2001



潰瘍リンパ節型野兔病患者にみられた頸部リンパ節炎  
CDC ホームページ  
(<http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol8no1/01-0131G1.htm>)より引用



肺炎型野兔病患者の胸部 X 線像  
David T. Dennis, et al. JAMA 285: 2763-2773, 2001

## 【疾患の詳細】

### 野兎病 (Tularemia)

#### 1. 病原体の特徴

野兎病は野兎病菌 *Francisella tularensis* による感染症である。本菌はグラム陰性の多形性を示す桿菌で通性細胞寄生菌である。本菌は大きさ  $0.2 \mu\text{m} \times 0.2\text{-}0.7 \mu\text{m}$  と小形の桿菌であるため、球桿菌とも表現されている。グラム染色では染まりにくく、淡い菌体の染色像しか得られない。生化学的性状などの違いによって、以下の 4 種類の subspecies に分類されている (表 1)。これらの亜種は毒力に強弱の差はあるもののいずれもヒトに対して病原性を示す。subsp. novicida 以外は通常の血清反応による区別はできない。

表 1. 野兎病菌の亜種 (subspecies)

1. subsp. tularensis
・以前の type A あるいは biovar nearctica.
・北アメリカにのみ分布
・強い毒力を有し野兎病の死亡例の多くはこの亜種の感染による。
2. subsp. holarctica
・以前の type B あるいは biovar palaeartica.
・北アメリカからユーラシアにわたる野兎病発生地域の広い範囲に分布
・毒力は弱く死亡例はまれ。
3. subsp. mediaasiatica
・中央アジアの一部地域に分布
・毒力は比較的弱い。
4. subsp. novicida
・北アメリカに分布
・毒力は弱い
・他の亜種と血清学的に容易に区別できる。
・独立種として扱われることもある。

野兎病の感染様式は、保菌動物から直接、あるいはマダニなどを介して間接的に感染する場合がある。野兎病菌を保有している動物としては病名からもわかるようにウサギがあり、その他にもビーバー、マウス、ラット、リスなど

他のさまざまな種類の動物が本菌を保有している可能性がある。また一部のマダニ、ハエ、カも菌を保有している。2002 年にはアメリカ合衆国のペット動物収容施設でプレーリードッグの野兎病大量感染死が発生し、わが国にも感染したプレーリードッグが輸入された可能性が指摘された。

バイオテロでは菌をエアロゾル化して散布される可能性が大きい。その一方で、菌に汚染した飲料水を用いて感染拡大を図る可能性も示唆される。

表 2. 野兎病の感染経路

1. 接触感染 (汚染動物由来で健常皮膚からも感染)
2. 節足動物媒介 (マダニ類、アブ類の刺咬など)
3. 水系 (汚染河川由来)
4. 呼吸器感染 (汚染塵埃の吸入)

※バイオテロの際は、呼吸器感染が主体になると考えられる。

#### 2. 主な臨床像

3 日間をピークとする 1 週間以内の期間を潜伏期として、悪寒、戦慄、頭痛、筋肉痛、関節痛などの非特異的な感冒様症状を主体として発症する。39~40°C の発熱に前後して病原菌の侵入部位に関連した局所のリンパ節腫脹が出現する。腫脹したリンパ節部位は自発痛や圧痛を伴う。病原体の侵入部位によって多彩な臨床像を呈し、表 3 のような複数の病型が知られている。各病型の経過中、3 週目ころに一過性に蕁麻疹様、多形浸出性紅斑などの多彩な皮疹 (野兎病疹) が現れることがある。なお、バイオテロの場合、本菌が空气中に散布されると 3~5 日後に肺炎、胸膜炎、および肺門部リンパ節腫脹を伴う急性の熱性疾患の流行が認められると想定されている。ただしエアロゾルで散布された野兎病菌は必ずしも呼吸器系だけに感染が成立するとは限らないので、皮膚から侵入した場合はリンパ節型や潰瘍リンパ節型などの病型をとり、粘膜部位から感染した場合は、眼リンパ節型、鼻リンパ節型、扁桃リンパ節型などの病型を示す可能性がある。

肺炎型の患者は適切な治療が施されなけれ