

年ぶりに国内発生したデング熱に関する新知見を追加した。国内発生の約 160 人の状況、迅速キットの現状などについて記載した。さらに西アフリカでのエボラ出血熱のアウトブレイクに関する情報を加えた。2015 年始めまでの発生状況、臨床症状、致死率などを掲載した。

(<http://bt.sfc.wide.ad.jp>)。

また、バイオテロ診断支援の一環として、関連各施設・機関との連携体制の構築も重要な課題である。そこで今年度は、国内の施設で検査可能な疾患の現状把握を目的として、地方衛生研究所に対して状況調査（アンケート）を行った。全国 79 施設のうち、2015 年 1 月末までに 78 施設から回答を得た。多くの施設では一定の検査水準にあったが、一部の病原体に対する検査体制が未整備であることが示唆された。

表 1 80%以上の施設で検査可能な病原体

| 種別 | 病原体または毒素 | CDC(2000) |
|-----|-----------------------------|-----------|
| 三種 | MERSコロナウイルス | |
| 三種 | SFTSウイルス | |
| 四種 | コレラ菌 | B |
| 四種 | 赤痢菌属 | B |
| 四種 | チフス菌 | B |
| 四種 | 腸管出血性大腸菌 | B |
| 四種 | ポリオウイルス | |
| 四種 | 志賀毒素 | |
| 四種 | インフルエンザウイルス(H5N1,H7N7,H7N9) | |
| 四種 | デングウイルス | |
| 四種 | パラチフスA菌 | |
| その他 | 黄色ブドウ球菌エンテロトキシンB | B |
| その他 | ウエルシュ菌エンテロトキシン | B |

D/E. 考察・結論

バイオテロに利用される恐れのある病原微生物によって引き起こされる疾患は、現在のわが国では診る機会が少ないものが多い。臨床医の大多数は病態に対する十分な知識はなく、また診療疾患対象としての関心も有していないのが現状である。一方で、病原診断法やワクチンの開発に関しては、主に基礎系の研究者によって研究開発が国内外で行われている。本ホームページの作成にあたっては、一般の臨床医が容易に理解できるような工夫を行うとともに、広い見識を有する感染症専門家からの知見を加えながら常に最新の情報を提供することが重要である。2014 年夏には約 70 年ぶりに国内発生のデ

ング熱が確認され、本疾患に対する認識を新たにする重要な契機となった。また西アフリカ 3 ヵ国（ギニア、リベリア、シエラレオネ）を中心にエボラ出血熱が拡大した。2014 年にこれら 2 つの感染症が国内外で発生したことはバイオテロの観点からも重要な意味を持つ。発生状況、致死率、病原性に関する情報などを追加し、正確かつ最新の情報を提供する場として更新を図った。今後とも最新の情報を加え、利用者の利便性を考えたホームページの作成を行う予定である。

国内の検査施設との連携も重要な課題である。バイオテロに関連する事態は国内のあらゆる場所で発生しうる。各検査施設の現状把握を目的として全国の地方衛生研究所にアンケート調査を行い、99%という高い回答率を得た。MERS コロナウイルス、SFTS ウイルス、インフルエンザウイルスなどは 80%以上の施設で検査可能であった（表 1）。来年度へ向けてアンケートのさらなる詳細な解析を行い、検査体制を充実させるための対策を検討したい。

（本アンケートの施行に当たり、ご尽力頂いた倉根一郎班長、地方衛生研究所全国協議会会長小澤邦壽先生（群馬県衛生環境研究所長）、小林和夫先生（堺市衛生研究所所長）に厚く御礼申し上げます。また、アンケートにご協力下さった各衛生研究所の方々にこの場を借りて感謝申し上げます。）

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業））

分担研究報告書

各医療機関のバイオテロ対策を支援するための方策

研究分担者 松本 哲哉 東京医科大学微生物学分野 教授

研究要旨 国内の多くの医療機関においてバイオテロに対する関心は低く、その対策に向けた準備もまだ十分とは言えない。その理由として、国内の医療機関の状況に合わせたバイオテロ対策の指針が明確にされておらず、十分な情報提供がなされていないことが挙げられる。そこで本研究においては、医療機関向けのバイオテロ対策のガイドラインを作成し、具体的な対策の指針を示すことを主な目的としている。今年度はバイオテロにおける最も重要な疾患のひとつである炭疽に焦点をあて、ガイドラインを作成した。今後はこれをたたき台として、医療の現場で有効な活用ができるようにさらに改訂を進めるとともに、他の病原体による感染症に対しても、ガイドライン作成を進めていく予定である。

A. 研究目的

世界の政情が不安定な状況において、テロ行為のリスクは高まっている。国内においてもバイオテロが起こる可能性は否定できず、各医療機関において対策を行う必要性がある。ただしバイオテロが起こった際に想定される状況は多様であり、国内においてもその準備に関する具体的な指針がないのが現状である。そこで、本研究においては、各医療機関が今後、バイオテロに対する準備を行う上で必要なガイドラインを作成することを目的としている。

B. 研究方法

バイオテロに関する国内外の各種資料を入手し、それらを参考にして日本の医療現場の現状に合わせて、炭疽菌によるバイオテロ対策のガイドラインを作成した。平成25年度はそれを受けてさらに具体的な内容の検討を行った。

C. 研究結果

医療機関におけるバイオテロ対策ガイドラインの作成
バイオテロ対策のガイドラインについては、現在の医療機関が置かれた状況を考慮した上で、より実践的で効率的な内容にすることを目指して、まず炭疽菌を取り上げ、ガイドラインを作成した（追加資料参照）。

ガイドラインの項目とポイントは下記のとおりである。

りである。

1) 病原体の基礎知識

バイオテロの病原体としての炭疽菌の特徴について概要を説明した。

2) 疾患の基礎知識

①病型、②臨床症状、③臨床的診断、④微生物学的検査、⑤治療、⑥予防、に項目を分けて、炭疽に関する特徴を解説した。

病型については、皮膚炭疽、肺炭疽（吸入炭疽）、および腸炭疽の3種類に分けて特徴を解説した。臨床症状は3病型の典型的な症状について解説した。臨床的診断は a) 問診および診察、b) 血液検査、c) 画像診断について、微生物学的検査は、a) 検体の採取法、b) 一般の検査室で可能な検査、c) 外部に依頼すべき検査、について解説した。治療は初期治療や併用について、予防は a) ワクチン、b) 曝露後予防について解説した。

3) バイオテロのリスク

炭疽菌を用いた過去の事例を取り上げて、バイオテロのリスクについて解説した。

4) 感染対策

事前に必要な準備として、a) マニュアル等、b) 検査・診断用、c) 伝播予防用について解説した。さらに患者への対応や消毒、環境面への対応、

専門医療機関との連携、感染症法上の対応についても解説を行った。

5) 危機対応フローチャート

炭疽のバイオテロが疑われる状況と対応について、炭疽が疑われる状況から始まって、経過を追って治療や取るべき対応について簡略的に図示した。

6) アクションカード

【事例①】として単独患者の重症肺炎、【事例②】として複数例の重症肺炎、【事例③】として複数の重症肺炎に加えて、皮膚炭疽が疑わしい症例も加わった事例、を取り上げて、バイオテロを想定した場合の考察や医師など各職種別にみた取るべき対応について解説を行った。

D. 考察

現在、イスラム国を始めとして宗教あるいは特定の思想に基づくテロ行為や国際紛争が活発な状況となっている。このような状況において、バイオテロに対する備えも重要性が増してきている。しかし国内では、バイオテロに対する関心は高いとは言えず、医療機関においてもその対策はほとんどなされていないのが現状である。

感染症の分野でもインフルエンザについては、新型あるいは高病原性のインフルエンザの流行を見据えて、国や自治体の後押しも加わって、各医療機関におけるBCP (business continuity plan:事業継続計画)の作成が進められている。今後、バイオテロについても、国内外で実際の事例が発生すると、その対策の必要性について急に関心が高まることも予想される。その段階において、何も具体的に指針となるようなものがないと、対応の不備によってさらに被害が拡大することが予想されるため、本ガイドラインの作成は重要な意義があると思われる。

現時点においては、ガイドラインは他の多くの病原体をカバーすることや、公開前の段階で識者の意見等を受けて改訂していくことが必要であり、引き続き作業を継続していく必要がある。

る。

E. 結論

各医療機関がバイオテロ対策を実施する上での参考となるガイドラインの作成を計画し、今年度は炭疽を対象として具体案の作成を行った。今後、さらに病原体の種類を増やすとともに、実際の医療現場で活用できる内容に向けて修正を行っていく必要がある。

参考文献

1. 新型インフルエンザ等発生時の診療継続計画作りの手引き 成 24 年度 厚生労働科学研究費補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「新型インフルエンザ発生時の公衆衛生対策の再構築に関する研究」 分担研究「新型インフルエンザ等発生時の診療継続計画作りに関する研究」 分担研究者 吉川 徹
http://www.virology.med.tohoku.ac.jp/pandemicflu/i/tool/sinryou_tebiki.pdf

F. 健康危険情報 特になし

- #### G. 研究発表
1. 論文発表
なし
 2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
特許取得なし
2. 実用新案登録
登録なし
3. その他
なし

炭 疽 (anthrax)

1. 病原体の基礎知識

炭疽菌 (*Bacillus anthracis*) はグラム陽性桿菌で、土壌などの環境中に生息している。通常はヒツジやヤギなどの家畜や野生動物に感染し、人獣共通感染症を起こす。炭疽菌は分類上はバチルス属に属しているが、他のバチルス属の菌と異なり、鞭毛がないために運動性を示さない。さらに血液寒天培地で培養しても溶血性を示さないという特徴を有している。本菌は芽胞を形成し、乾燥した状態でも長時間生息し、熱や消毒薬などに対しても強い抵抗性を示す。

炭疽菌は非常に強毒の菌であり、浮腫因子(edema factor)や致死因子(lethal factor)と呼ばれる毒素や、防御抗原 (protective antigen) と呼ばれるタンパクを産生して出血、浮腫、および壊死などを引き起こす。また、本菌は生体内に侵入しても、その莢膜によりマクロファージなどの貪食に抵抗性を示す。これらの病原因子が重なって本菌は致死性の感染を起こすと考えられている。

2. 疾患の基礎知識

1) 病型

炭疽菌感染症の病型は基本的に皮膚炭疽、肺炭疽 (吸入炭疽)、および腸炭疽の 3 種類に分けられる (表 1)。ただし、最近では 3 種類の病型に加えて麻薬の静注に伴う “Injection Anthrax” が 4 つめの病型として加えられている。

自然感染の場合は、そのほとんどを皮膚炭疽が占めているが、肺炭疽や腸炭疽が自然感染として起こることはまれであるため、これらの疾患に遭遇した場合はバイオテロによる感染の可能性も考慮しなければならない。

表 1. 炭疽の分類と主な特徴

| 疾患 | 感染経路 | 潜伏期間 | 症状 | 致死率※ |
|---------------|---------------------|------------------|---|--------|
| 皮膚炭疽 | 接触感染 (皮膚の直接接触) | 1～12 日 | <ul style="list-style-type: none"> ・感染局所の丘疹、発赤、浮腫 ・外観の黒色に変化 | 10～20% |
| 肺炭疽 (吸入炭疽) | 経気道感染 (菌の吸入) | 1～7 日(あるいはさらに長期) | <ul style="list-style-type: none"> ・インフルエンザ様症状 (発熱、頭痛、筋肉痛、倦怠感) ・呼吸不全 (胸痛、呼吸困難, チアノーゼ) ・ショック、意識障害 | 45～90% |
| 腸炭疽 | 経口感染 (汚染した食物の摂取) | 1～7 日 | <ul style="list-style-type: none"> ・嘔気、嘔吐、腹痛、発熱 ・吐血、血便、激しい下痢 | 25～50% |

2) 臨床症状

a) 皮膚炭疽

炭疽菌は正常の皮膚からはほとんど侵入しないため、皮膚の傷口から炭疽菌が侵入して発症することが多い。炭疽菌に接触後、1～10日間の後に小さな虫さされ様の丘疹が出現し、患者はかゆみを感じる人が多いといわれている。その後、病巣部は無痛性の膿胞を形成し、中心部は壊死し、周囲に発赤と浮腫を認める。病変部は外見上、炭のように黒褐色の痂皮を形成し、皮膚炭疽に特徴的な病変ができる。炭疽の名前はこの黒色の外観を示す病変に由来している。さらに感染部位の所属リンパ節炎を合併しやすい。炭疽の予後は不良であり、皮膚炭疽は未治療の場合、10～20%の致死率を示す。

b) 肺炭疽（吸入炭疽）

肺炭疽は最初に微熱、倦怠感などの症状から始まり、さらに頭痛、筋肉痛、悪寒などインフルエンザ様の症状を認める。その後、胸痛や血痰も認められる。無治療の場合、多くの症例で呼吸困難、チアノーゼ、胸水などを伴い、さらにショック状態へと急激に進展する。そのため、肺炭疽の場合は治療が遅れて重症化する可能性が高く、無治療の場合の致死率は99%、治療が行われても45～90%とかなり高い。

c) 腸炭疽

腸炭疽では、嘔気、嘔吐、腹痛、発熱などの胃腸炎症状で発症する。さらに状態が悪化すると吐血や血便がみられる。なお経口的に入ってきた炭疽菌が咽頭部で感染を起こす場合があり、咽頭痛や嚥下障害、発熱を訴えるとともに、頸部のリンパ節腫脹を伴う。発症後、2、3日経過して菌血症を合併することがあり、その場合は致死率が高くなる。

3) 臨床的診断

a) 問診および診察

炭疽の症例に遭遇した場合に、本疾患を鑑別診断の1つに加えられるかどうか、診断の最初の鍵となる。問診ではまず、自然感染によるものを除外するために、家畜や皮革を扱う職業に従事していないかどうかを確認する必要がある。

急激に進行する市中肺炎の症例に遭遇した場合は、通常は肺炎球菌性肺炎やレジオネラ肺炎などが鑑別疾患として挙げられるが、これらの病原体による肺炎が否定的で、急激に進行する肺炎を認めた場合は注意が必要である。特に同様の症例を複数認めた場合は、バイオテロの可能性もあり、肺炭疽の鑑別が重要である。

腸炭疽は本疾患に特有な所見が認められず、臨床的な判断で本疾患を疑うことは困難である。炎症性腸疾患や通常の細菌性腸炎が否定されたにもかかわらず、血便の持続や敗血症を合併するような症例では本疾患の可能性も念のため考慮する。

b) 血液検査

血液検査では一般的に白血球やCRPなど炎症所見が認められる。なお、末梢血白血球は好中球優位の増加を示す。臓器の障害によりASTやALT、LDHなどの上昇が認められるが、本疾患に特異的な所見はない。

c) 画像診断

肺炭疽では胸部 X 線で高度なリンパ節腫脹を伴う縦隔の拡大が特徴的であり、この所見を認めた際に本疾患が疑われる。さらに胸水貯留や肺水腫、および肺出血を伴うことがある。皮膚炭疽や腸炭疽では疾患に特異的な画像所見は認めない。

4) 微生物学的検査

a) 検体の採取法

検査に用いる検体としては、皮膚炭疽であれば病巣部位を滅菌綿棒で擦過した検体を用い、肺炭疽は喀痰、腸炭疽は便を用いる。ただし肺炭疽では縦隔の炎症が主体であり、典型的な肺炎として発症することはまれであるとも言われており、検査に適した喀痰が得られない場合もある。いずれの病型においても菌血症の頻度が高いため、血液培養を実施しておく必要がある。

b) 一般の検査室で可能な検査

炭疽が疑われる場合、まず臨床検体のグラム染色を実施し、可能性を検討する（表 2）。炭疽菌はグラム染色を行うと竹の竿状に連鎖した桿菌が観察される。菌の形態だけで診断を確定することは困難である。しかし、重症の炭疽では多数の菌による菌血症を伴いやすいので、末梢血の直接塗抹標本のグラム染色で炭疽菌を観察することが可能であるといわれている。なお、炭疽菌が疑われる所見を認めた場合は、本疾患を考慮して、バイオセーフティの観点から以後、検体の扱いを慎重に行う必要がある。

c) 外部に依頼すべき検査

炭疽の確定診断は菌の検出により行われるため、培養検査は重要である（表 2）。培養で疑わしい菌が分離された場合の最終同定は国立感染症研究所など専門機関に依頼する必要がある。

なお、炭疽の診断には PCR を用いた迅速診断法や血中抗体価の測定あるいは血中毒素の検出も可能とされているが、一般の検査室で対応することは困難であり、外部の専門機関への依頼が必要である。

表 2. 炭疽の微生物学検査法

① 塗抹染色

- ・グラム染色：竹を接いだ形態を認める。
- ・莢膜染色：インディアインク、メチレンブルー染色、直接蛍光染色など

② 培養

- ・血液寒天培地で、37℃、18 時間培養。非溶血性で周辺が鋸歯状のコロニー。形状はセレウス菌と似ているが運動性を認めない。

③ 同定

- ・形態及び生化学的性状に加えて、溶血性、γ ファージの溶菌性や莢膜の有無等を総合的に判定。

④ その他の検査

- ・PCR: 染色体およびプラスミドの遺伝子を検出
 - ・ファージによる溶菌テスト、イムノクロマトによる抗原検出、抗体検査なども候補に挙げられているが、一部の施設においてのみ可能
-

5) 治療

炭疽菌は本来、ペニシリン系、カルバペネム系、ニューキノロン系、テトラサイクリン系など多くの抗菌薬に良好な感受性を示す。通常はこれらの抗菌薬の中を単独で用いることで、治療効果が期待されるが、重症化の可能性を考慮して、炭疽の初期治療の基本は抗菌薬の併用である(表 3)。

併用による治療の基本は、ニューキノロン系抗菌薬（シプロフロキサシンまたはレボフロキサシン）の点滴静注に加えて、クリンダマイシンやリファンピシンを追加する治療法が推奨されている（表 3）。また、ニューキノロン系抗菌薬とβ-ラクタム系抗菌薬の併用も効果が期待できると思われる。海外ではニューキノロン系抗菌薬の代わりにドキシサイクリンの点滴静注も推奨されているが、日本では静注用の製剤は販売されていない。

治療開始後、臨床症状が寛解したら、シプロフロキサシン 1回 400mg 1日 2回、またはレボフロキサシン 1回 500mg 1日 1回の経口投与に切り替える。治療期間は 60 日間の投与が目安になっている。小児の患者で初期治療で軽快した場合、投与可能なニューキノロン系抗菌薬として、トスフロキサシン 1日 12mg/kg 1日 2回 経口にて投与する治療が考えられる。

なお、自然感染の場合の炭疽菌は前述のように多くの抗菌薬に良好な感受性を示すが、バイオテロではペニシリンなどへの耐性が付加された菌を使用される可能性があるため、可能な範囲で薬剤感受性を検討することが望ましい。

表 3. 炭疽の初期治療

| 対象 | 選択すべき薬剤 | 併用の組合せ | 注意事項 |
|----|---|--|---|
| 成人 | ①シプロフロキサシン 1回 300mg 12時間毎 点滴静注 または、レボフロキサシン 1回 500mg 1日 1回 点滴静注 ②クリンダマイシン 900mg 静注 8時間毎 ③リファンピシン 300mg 経口 12時間毎 ④ペニシリン G 400 万単位静注 4時間毎 ⑤メロペネム 1回 1g 8時間毎 | 1) ①+② 2) ①+②+③ 3) ①+④ 4) ①+⑤ | 基本的には 1) または 2) の選択が推奨されている。 薬剤感受性が良好であれば、④単独の選択もある。 |
| 小児 | ①シプロフロキサシン 1回 10mg/kg 12時間毎 点滴静注 または、レボフロキサシン 1回 10 mg/kg 12時間毎 点滴静注 ②クリンダマイシン 7.5mg/kg 静注 6時間毎 ③ペニシリン G 5万単位/kg 静注 6時間毎 (12歳未満)、400 万単位静注 4時間毎 (12歳以上) | 1) ①+② 2) ①+③ 3) ①+④ 4) ①+⑤ | 小児を対象としたリファンピシンの投与は 20mg/kg で静注となっているため今回は対象外とした。 |

治療上、留意すべき点としては、本菌感染症が疑われた時点で早期から適切な薬剤を選択し、治療を開始する必要がある点である。抗菌薬は十分量投与することが必要であり、最初は点滴静注で始めて、臨床症状の改善を確認した上で経口抗菌薬への変更が行われる。しかし国内では小児を対象としたニューキノロン系抗菌薬の点滴静注は承認されておらず、その投与は副作用のリスクより、治療上の効果が上

回ると判断した場合に限って慎重に投与する必要がある。肺炭疽では病状の進行に伴って、脱水、呼吸不全、ショックなどに陥りやすいため、補液、酸素吸入、昇圧剤など全身管理を含めた治療も必要である。

なお、海外では肺炭疽の症例を対象として、Raxibacumab（GSK）と呼ばれるヒト型のモノクローナル抗体が承認されている。

6) 予防

a) ワクチン

炭疽菌のワクチンは米国では主に軍の関係者やバイオテロ対策を担当する者を対象として接種が義務づけられており、実際にリスクの高い任務を担当する場合はその 120 日前にワクチンを接種するように定められている。それ以外のワクチンの対象者として、炭疽菌に曝露される可能性のある職業である微生物の研究所の職員や動物あるいは皮革などを扱う職業の人が候補に挙げられている。

米国 FDA の認可を受けた炭疽ワクチンとしては BioThrax®（Emergent BioSolutions 社）があり、そのホームページにはすでに 300 万人が接種したと記載されている。0.5 ml の筋注で初回接種後、1 および 6 か月後に再接種を行い、その後ブースターとして 1 年間隔で接種を続ける方法が推奨されている。なお本ワクチンの副反応として疼痛、発赤など接種部位の局所反応（ $\geq 10\%$ ）や、頭痛、筋肉痛、倦怠感などの全身性の反応（ $\geq 5\%$ ）が認められている。

b) 曝露後予防

炭疽菌に曝露された可能性が高い場合は抗菌薬の予防内服が必要である。一般的にシプロフロキサシンとドキシサイクリンが推奨されており、両薬剤の予防効果は同等とされている。肺に炭疽菌を吸入した可能性がある場合、曝露されて発症するまで 1 週間以内と考えられるが、芽胞のままで肺内に長期間生存することも想定される。これまでに曝露後 60 日後に発症した症例が経験されていることもあり、予防的な抗菌薬の投与期間としては最長 60 日間の投与が推奨されている。しかし曝露された可能性があるというだけで多数の人々に 60 日間の曝露後予防を実施するのは現実的ではないため、基本的に 10 日間の予防投与を実施し、その間に本当に曝露された可能性の高い人を選別し、選ばれた人だけを対象に残り 50 日間の予防投与を実施すべき、という考え方も提案されている。

なお、曝露後の予防として前述の炭疽ワクチンも有効とされており、曝露後すぐに接種した後、計 3～5 回程度の接種が推奨されている。

3. バイオテロのリスク

炭疽菌はバイオテロに使用される可能性の最も高い病原体のひとつであり、米国 CDC はバイオテロに使用される可能性のある微生物の中で、炭疽菌を最も危険度の高いカテゴリー A に分類している。これまで実際に、炭疽菌がバイオテロに用いられた事例がいくつか存在する。

過去に炭疽菌が実際にバイオテロに使用された例としては、2001 年に米国で起こった炭疽菌事件が有名である。郵便物に混入された炭疽菌が原因で皮膚炭疽 12 例、肺炭疽 11 例が発生し、肺炭疽患者のうち 5 例が死亡した。最初にこの事件はイラクやアル・カイダの関与も疑われたが、米国の軍事施設の研究所に勤務していた微生物学の研究者が犯人と結論づけられた。

これまでバイオテロに寄らない炭疽菌の集団感染の事例は少なからず報告されているが、その背景に

はいくつかの要因が考えられる。2010年にバングラデシュで500名を超える炭疽患者が発生しているが、ほとんどすべての患者は皮膚炭疽で、感染する前に炭疽菌に感染した動物と接触したか感染した動物の肉を食べたということであり、バングラデシュのように動物が感染する可能性が高く、動物との接触の頻度も高い地域では自然感染として炭疽が流行する可能性も否定できない。

また2009年以降、イギリスなどヨーロッパで発生した麻薬の静注に伴う炭疽菌の感染例も100例以上に達しており、炭疽菌による麻薬の汚染という特殊な状況ではあるが、集団で感染を起こす危険性のひとつと考えられる。

4. 感染対策

1) 事前に必要な準備

a) マニュアル等

各医療施設の状況に見合ったマニュアルの作成が必要である。BCPについては、新型インフルエンザの流行ほどの広く影響が出ることは考えにくいですが、特定の地域で多くの感染者が発生する可能性は否定できず、その状況を想定した計画を立てることが望ましい。

b) 検査・診断用

本菌の推定を行うための検査については、通常の微生物検査の対応で可能である。ただし確定を行うための検査は専門機関に依頼する必要がある。疑わしい菌が確認されたら、菌株を搬送して確認を依頼する必要があるため、予め定められた方法に従って搬送の手続きを行う必要があり、菌株搬送用のジェラルミンケース等を準備しておく必要がある。

c) 伝播予防用

本菌の伝播予防策に用いるPPEは手袋、サージカルマスク、ガウン、ゴーグルなどであり、炭疽への対策用に特別にPPEを確保しておく必要はない。消毒薬は後述のようにアルコールは無効であり、次亜塩素酸を用いる必要がある。また汚染器材等はオートクレーブによる滅菌が必要である。

2) 伝播予防策

炭疽菌によるヒト→ヒト感染は起こらないため、標準予防策による対応が行われる。ただし皮膚炭疽の患者から他の患者に感染が見られた報告もあるため、皮膚炭疽の創部の扱いは慎重に行う必要がある。

3) 患者への対応

皮膚病創部の管理がきちんと行われていれば個室での隔離は必要ではない。ただし患者は重症化しやすく、特に肺炭疽の場合は呼吸管理や全身管理を行う必要性があるため、その点を考慮して病室を決定する必要がある。

4) 消毒

汚染した可能性がある物品や器具などは、高圧蒸気滅菌用耐熱性袋に入れ、なるべく速やかにオートクレーブで滅菌する。消毒薬を用いる場合、炭疽菌は芽胞を形成するため、通常用いられる消毒薬であるエタノール等に対して抵抗性を示す点に注意が必要である。実際に芽胞を形成している炭疽菌を用い

て消毒薬の効果を検討した報告では、1000ppm の次亜塩素酸 1 分処理では約 10 分の 1 にしか菌は減少せず、10 分処理で約 1 万分の 1 に減少し、20 分処理でようやく検出限界以下となっている。そこでより効果を高めるために次亜塩素酸に酢を加えて酸性の条件下で検討したところ、炭疽菌と同じバチルス属の *Bacillus atrophaeus* を 30 秒処理で検出限界以下にまで殺菌することができた。以上より、酸性にした次亜塩素酸溶液を消毒に用いることでより効果を高めることができると考えられる。

5) 環境面への対応

基本的に病室の清掃は一般的な病室への対応と同様で良い。ただし、皮膚炭疽の場合は、創部の処置によって病室の環境を汚染させないように配慮しなければならない。

6) 専門医療機関との連携

炭疽であることが確認された場合、感染症の専門医のアドバイスを受けながら治療を行う必要がある。専門医が院内にいない場合は、他院の専門医に連絡を取って、対応を決めることが望ましい。感染症を専門とする診療科がある病院に転院を行うかどうかについては、相談の上、決定する必要がある。

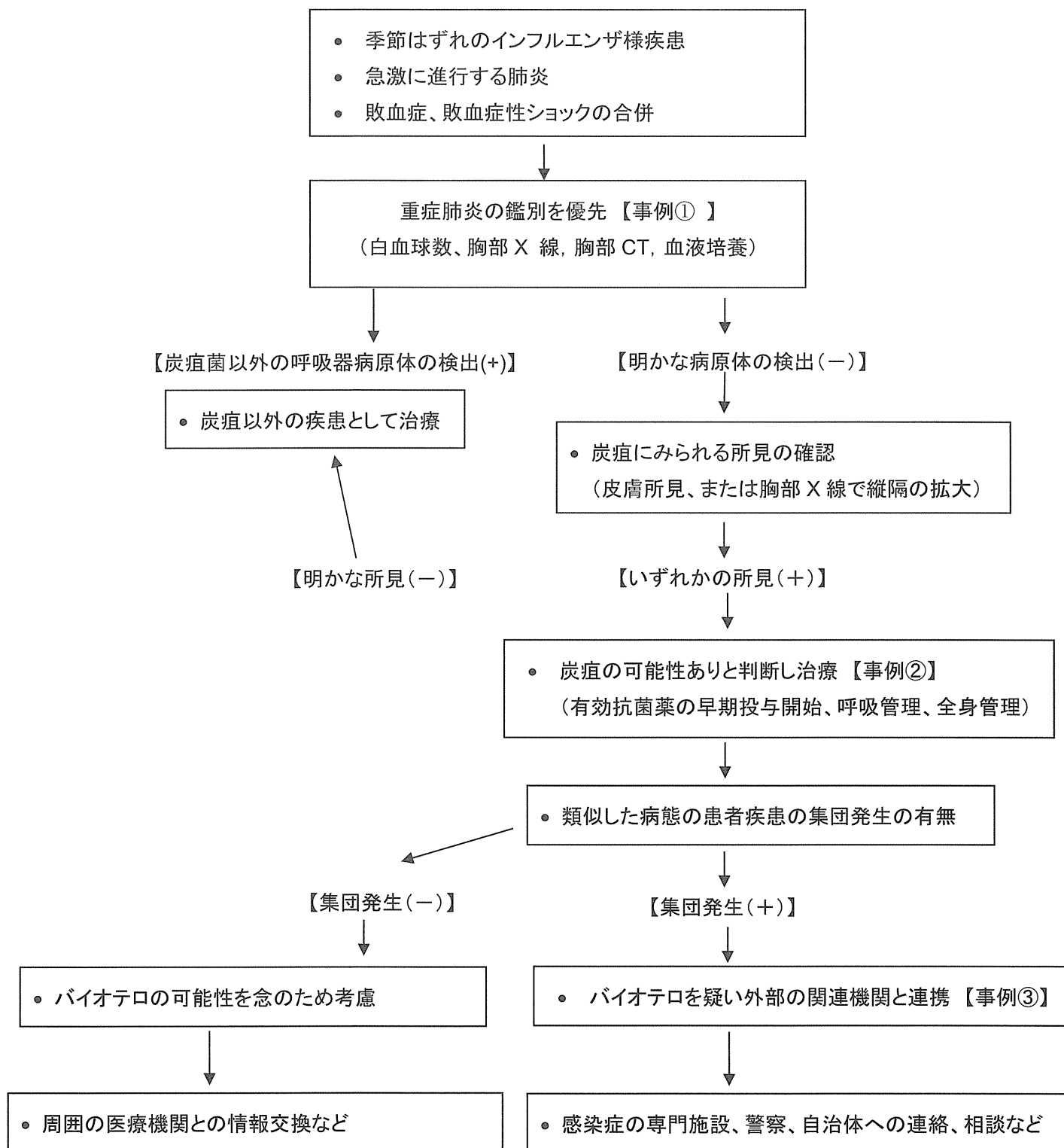
7) 感染症法上の対応

炭疽は感染症法によって四類感染症に指定されており、発症症例だけでなく、無症状の病原体保有者の場合も、分離・同定による病原体の検出あるいは PCR 法による病原体の遺伝子の検出例は医師が届出を直ちに行わなければならない、と定められている。

危機対応フローチャート

炭疽のバイオテロが疑われる状況と対応

(事例①～③の詳細はアクションカードの項目を参照)



アクションカード

【事例①】45歳、男性。営業職のサラリーマン。発熱、倦怠感、胸痛を訴えて外来を受診。念のため胸部X線をチェックするが、肺野には明らかな浸潤影は確認できなかった。時期はずれだが念のためインフルエンザの抗原をチェックしたが陰性であった。患者の倦怠感が強そうだったので入院も勧めたが、本人は仕事を休めないというので、とりあえず一般の感冒薬とペニシリンの内服薬を処方して帰宅させた。

翌日、受診したサラリーマンが、家族に抱き抱えられるようにして再び受診、顔色は悪く、質問にもほとんど答えられない状態であった。早速、採血を行って確認したところ白血球数 25,000, CRP 12.6mg/dl と強い炎症所見を認めた。血圧も 92/46mmHg と低めでショック状態が疑われたため、輸液を開始し即入院とした。再び胸部X線をチェックしたところ肺野の陰影を認め、急性肺炎としてレジオネラおよび肺炎球菌による感染も考慮して尿中抗原をチェックしたが陰性であった。主治医はカルバペネムの投与と酸素吸入を開始し、病棟をICUに変更した。

【考察】

通常の肺炎にしては病状の進展が急激である。ただし症例は単独であり、この段階において、バイオテロや炭疽の可能性を考慮することは困難であり、原因不明の重症肺炎としての対応が行われる。

【取るべき対応】

・医師

重症肺炎として可能性の高いレジオネラや肺炎球菌などの可能性は否定的となっているが、この状態で肺炭疽を疑うことはかなり困難と思われる。ただし、他の病原体を含めてさらに起因病原体の診断に努める。さらに重症肺炎として積極的な抗菌薬投与と呼吸管理、全身管理を行う。

・看護師

ICUにおける集中管理が必要な重症患者として対応する。現時点では起因病原体が不明であることから、周囲への伝播の可能性を否定できず、飛沫感染予防策を想定した対応を行う。

・薬剤師

抗菌薬の選択や投与方法について、PK-PD および副作用の観点からアドバイスを行う。TDMが必要な抗菌薬が選択された場合は、TDMの実施を医師に推奨し、その結果を受けて投与設計の変更を行う。

・検査技師

積極的に起因病原体の検索に努める。塗抹標本のグラム染色だけでなく、ヒメネス染色等についても実施を考慮する。血液培養の実施をアドバイスする。

・事務員

今後、患者の家族等への説明や問診に向けて、家族等の連絡先を確認しておく。

アクションカード

【事例 ②】外来に中学生とその母親が呼吸困難と強い倦怠感を訴えて受診。親子で肺炎が疑われたため二人とも入院させ、酸素投与とカルバペネム系抗菌薬の投与を開始した。この親子二人はいずれも上肢の皮膚に強い発赤を伴う病変が認められた。皮膚病変は無痛性の膿疱で、中心部は壊死して炭のように黒色に変化し、周囲に発赤と浮腫を認めた。

入院翌日、2人とも呼吸状態はさらに悪化していた。肺炎球菌、およびレジオネラの尿中抗原は陰性であったが、*Legionella pneumophila* serogroup 1 以外のレジオネラ肺炎、早期の肺炎球菌性肺炎、マイコプラズマ肺炎なども否定できないと考えて、さらにフルオロキノロン系抗菌薬を併用した。検査部に昨日の喀痰の検査結果を問い合わせても、通常の肺炎の病原体は検出されていない、という返事であった。

【考察】

親子が同時期に重症の肺炎として入院しており、伝播性の高い病原体であることが推測される。また、本症例では一般の肺炎と異なり、皮膚病変を有することが注目される。無痛性であり、中心部が壊死し黒色を示していることなどの特徴から炭疽を含めた鑑別診断が必要となる。

【取るべき対応】

・医師

重症肺炎として可能性の高いレジオネラや肺炎球菌などの可能性は否定的となっているが、検査部と協力してさらに起因病原体の検索を行う必要がある。特に皮膚病変はその黒色の特徴から炭疽の可能性も考慮して病変部の検体を採取し、塗抹染色や培養を実施する。

・看護師

重症の肺炎患者として対応が必要であり、さらに起因病原体が不明であるため、飛沫感染予防策を行う。また、皮膚病変についても、感染の危険性を考慮して接触感染予防策に準じた対応を行う。

・薬剤師

抗菌薬の選択や投与方法について、PK・PD および副作用の観点からアドバイスを行う。TDM が必要な抗菌薬が選択された場合は、TDM の実施を医師に推奨し、その結果を受けて投与设计の変更を行う。消毒薬について、炭疽を考慮すると言われた場合は、芽胞形成菌に有効な消毒法のアドバイスを行う。

・検査技師

積極的に起因病原体の検索に努める。塗抹標本のグラム染色では、炭疽菌が推定されるかどうかを確認する。血液培養の実施をアドバイスする。炭疽菌が疑われる菌が分離された場合は、専門機関に相談し、同定を依頼する。

・事務員

入院の事務手続きを説明する際には、皮膚病変に触れないように注意する。また、炭疽と診断された場合の保健所等への報告手続きについて確認しておく。

アクションカード

【事例③】 夜間帯に高熱、呼吸困難を訴える 78 歳の男性患者がショック状態で救急車で搬送された。入院直後より酸素投与、昇圧剤の投与、輸液管理、およびカルバペネム系抗菌薬の投与が行われた。しかし状態は改善せず、翌日の午後死亡してしまう。死因については明確ではないが、胸部 X 線では肺炎像と縦隔の拡大を認めた。

同日の外来に強い呼吸困難と胸痛を訴える患者が 3 名受診した。いずれも病院の近くに住んでいる以外、特に共通点はみられない。胸部 X 線で浸潤影を認め、白血球数の増加、CRP の上昇を認めた。倦怠感が強く重症化が予想されたため、入院を勧めたが 2 名は入院を受け入れ、1 名は拒否したためニューキノロン系抗菌薬を処方して帰宅させた。

入院させた 2 名の患者はニューキノロン系抗菌薬の点滴静注を開始したが、翌日、いずれも呼吸不全が高度となり、内 1 名はすでにショック状態に陥り、けいれんを伴った。明確ではなかったが項部硬直が疑われたため、髄膜炎の合併も疑われたため、頭部 CT をオーダーしたが、けいれんが続き髄腔穿刺は見送り、セフトキシム点滴静注を併せて行った。残り 1 例は腕の一部に黒褐色に変色した膨隆疹を認めた。

その翌日、検査室から患者の血液培養の結果について、2 名の患者いずれの血液培養も、グラム陽性桿菌陽性、という連絡があった。

【考察】

同時期に重症の肺炎患者が受診し、死亡する例も出ている。またこれらの患者に特に共通点はないため、会社内や大学内での感染の流行とも考えにくい。このように突然、複数の重症感染症の患者が受診した場合には、バイオテロも想定して対応を進めていく必要がある。

【取るべき対応】

・医師

個々の患者に対して、全身管理を含めて集中的に治療を行う。起因病原体の検索のための、各種検体の提出を行い、念のため血清を保存しておく。近隣で同様の患者が発生していないかどうかを、他の医療機関に連絡して確認を取る。

・看護師

入院患者の隔離あるいはコホーティングを検討する。さらに同様の患者が増えることを想定して病棟の管理体制を相談する。

・薬剤師

さらに同様の患者が増えた場合を想定して、必要と思われる薬剤の在庫の確認と、不足しそうな薬剤の発注を行う。病棟への消毒薬の供給を十分量行う。

・検査技師

積極的に起因病原体の検索に努める。炭疽菌を始めとして、想定される病原体に必要な検査を医師にアドバイスする。検査に必要な試薬等の確保を行う。炭疽菌が疑われる菌が分離された場合は、専門機関に相談し、同定を依頼する。

・事務員

病院として対応すべき非常事態であることを院内の職員に向けて通知するため、感染対策のメンバーとともに準備を行う。保健所等への報告が必要な病原体であることが診断された場合の手続きについて確認しておく。

文献

- 1) 山本達男. 炭疽菌 bioterrorism－炭疽菌とは何か－考古堂書店. 2002
- 2) CDC: Update: Investigation of Bioterrorism-Related Anthrax and Interim Guidelines for Clinical Evaluation of Persons with Possible Anthrax, 50: 941-947, 2001
<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm5043.PDF>
- 3) Palmateer NE et al. Anthrax infection amongst heroin users in Scotland during 2009-2010: a case-control study by linkage to a national drug treatment database. Clin Infect Dis. 55:706-710. 2012
- 4) Sweeney et al. Anthrax infection. Am J Respir Crit Care Med. 184:1333-1341. 2011
- 5) WHO : Guidelines for the surveillance and control of anthrax in humans and animals.3rd ed. 1998. http://www.who.int/csr/resources/publications/anthrax/WHO_EMZ_ZDI_98_6/en/
- 6) Theodore J. et al: Clinical and Epidemiologic Principles of Anthrax, Emerging Infectious Diseases, 5: 552-555, 1999.
- 7) 厚生労働省. 感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について－炭疽－.
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-04-17.html>
- 8) Public Health England. Guidelines for Action in the Event of a Deliberate Release of Anthrax. 2010 http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1194947401128
- 9) 日本臨床微生物学会, 日本臨床衛生検査技師会, 日本臨床検査医学会編: 炭疽菌検査マニュアル (Ver.1) 2001
- 10) 国立感染症研究所. 炭疽検査マニュアル (第2版).
http://www.nih.go.jp/niid/images/lab-manual/anthrax_%2020120608-2.pdf
- 11) Oggioni MR et al.: Protocol for Real-Time PCR Identification of Anthrax Spores from Nasal Swabs after Broth Enrichment, J Clin Microbiol, 40: 3956-3963, 2002
- 12) Bradley JS et al., Pediatric Anthrax Clinical Management: Executive Summary
<http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2014/04/22/peds.2014-0564>
- 13) Inglesby et al. Anthrax as a Biological Weapon, Medical and Public Health Management, JAMA, 281:1735-1745, 1999.
- 14) Emergent BioSolutions. BioThrax ホームページ. <http://www.biothrax.com/>
- 15) Oie S. et al. Disinfection Methods for Spores of *Bacillus atrophaeus*, *B. anthracis*, *Clostridium tetani*, *C. botulinum* and *C. difficile*. Biological and Pharmaceutical Bulletin. 34:1325-1329, 2011
- 16) 厚生労働省検疫所. バングラデシュで炭疽が流行. 2010
<https://www.forth.go.jp/keneki/fukuoka/201009276.pdf>

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業））

分担研究報告書

「ウイルス性出血熱の検査に関する研究」

研究分担者 西條政幸 国立感染症研究所ウイルス第一部長

研究協力者 福士秀悦, 谷口怜, 谷英樹, 吉河智城, 下島昌幸 国立感染症研究所第一部

研究要旨：2014年、西アフリカ地域でエボラ出血熱が制御できずに流行拡大した。2015年2月現在、流行は終息のめどが付いていない。西アフリカで流行しているエボラウイルス「西アフリカ型」は分子系統上ザイールエボラウイルスに近縁であるものの、ザイールエボラウイルスそのものとは塩基配列の違いがある。本研究では、これまで国立感染症研究所で整備されてきたエボラウイルス検出用 PCR プライマー、プローブが「西アフリカ型」に対応できるかどうか検討した。塩基配列の比較から NP 遺伝子をターゲットにしたコンベンショナル PCR 用プライマーは「西アフリカ型」を検出できると考えられた。一方、L 遺伝子をターゲットにしたリアルタイム PCR 用プライマー、プローブにいくつかの塩基配列の違いが認められた。「西アフリカ型」に完全に一致した配列のプローブを用いたリアルタイム PCR と従来のプローブを用いたリアルタイム PCR は同等の感度で「西アフリカ型」を検出可能であった。これらの結果から、従来のコンベンショナル PCR、リアルタイム PCR の両方で行うエボラウイルス検査で「西アフリカ型」の検出に対応できると考えられた。

A. 研究目的

2014年、西アフリカ地域でエボラ出血熱が制御できずに流行拡大した。WHOの発表(2015年1月14日付け)によると西アフリカ3カ国(ギニア、リベリア、シエラレオネ)ではエボラウイルス感染疑い例を含めて累積患者数が21,296人(うち死亡者8,429人)に達している。西アフリカで流行しているエボラウイルス「西アフリカ型」は分子系統上ザイールエボラウイルスに近縁であるものの、ザイールエボラウイルスそのものとは塩基配列の違いがある(*N Engl J Med.* 2014;371(15):1418-1425)。これまで国立感染症研究所で整備されてきたエボラウイルス

検出用 PCR プライマー、プローブはすべてのエボラウイルス株を検出できるようにデザインされている(図1および図2)。しかし、これらは「西アフリカ型」が流行する以前に設計されたものである。本研究では、エボラウイルス検出用 PCR プライマー、プローブが「西アフリカ型」に対応できるかどうか検討した。

B. 研究方法

1) 西アフリカで流行しているエボラウイルス塩基配列を入手し、現在、国立感染症研究所で使用されているエボラウイルス検出用プライマー、プローブとアライメ

ントを行った。

- 2) 「西アフリカ型」の L 遺伝子のリアルタイム PCR 領域を合成し、リアルタイム PCR 検討用鋳型 DNA スタンダードとした。
- 3) 「西アフリカ型」に完全に一致する配列の蛍光プローブ (5' CCGAAATCATCACTTGTGTG GTGCCA-3') を作製し、リアルタイム PCR に用いた。

C. 研究結果

- 1) 塩基配列の比較から NP 遺伝子をターゲットにしたコンベンショナル PCR 用 1 st プライマーは混合塩基 D (G or A or T), Y (T or C) を含み, 2nd プライマーも同様に混合塩基 Y (T or C), R (G or A) を含んでいるため、「西アフリカ型」にみられる塩基配列の変異に対応できると考えられた (図 3 および図 4)。
- 2) 塩基配列の比較から L 遺伝子をターゲットにしたリアルタイム PCR 用プライマーのうち, Forward プライマー Filo-A2-4 は「西アフリカ型」に完全に一致し, Reverse プライマー Fili-B は 5' 側に 2 塩基のミスマッチがあることが判った (図 5)。一方, FAM-EBOSud は完全には一致していないもののイノシンを導入しているため、「西アフリカ型」を検出可能であると考えられた (図 6)。
- 3) 蛍光プローブを用いたリアルタイム PCR 法はプローブのミスマッチが検出感度を低下させる大きな要因となりうる。そこで、「西アフリカ型」に完全に一致する配列の蛍光プローブ (5' CCGAAATCATCACTTGTGTG GTGCCA-3') を作製し、リアルタイム PCR に用いた。西アフリカ型プローブを用いたリアルタイム PCR により「西アフリカ型」が検出可能であり、その感度は従来のプローブを用いたリアルタイム PCR と同等であったことから、この結果から、従来のプローブを用いても感度の低下することなく

「西アフリカ型」を検出できると考えられた (図 7)。

D. 考察

これまで国立感染症研究所で整備されてきたエボラウイルス検出用 PCR プライマー、プローブが「西アフリカ型」に対応できるかどうか検討した。塩基配列の比較から NP 遺伝子をターゲットにしたコンベンショナル PCR 用プライマーは「西アフリカ型」を検出できると考えられた (図 3 および 4)。一方、L 遺伝子をターゲットにしたリアルタイム PCR 用プライマー、プローブにいくつかの塩基配列の違いが認められた (図 5 および 6)。

「西アフリカ型」に完全に一致した配列のプローブを用いたリアルタイム PCR と従来のプローブを用いたリアルタイム PCR は同等の感度で「西アフリカ型」を検出可能であった (図 7)。これらの結果から、従来のコンベンショナル PCR、リアルタイム PCR の両方で行うエボラウイルス検査で「西アフリカ型」の検出に対応できると考えられた。リアルタイム PCR 用のプローブのうち、Reverse プライマーの 5' 側に 2 塩基のミスマッチが見られた。一般的にプライマーの 5' 側のミスマッチは PCR に影響を及ぼすことは少ないと考えられるが、これが「西アフリカ型」の検出感度に影響を及ぼすかどうか、今後詳細な検討が必要である。

E. 結論

国立感染症研究所で整備されてきたエボラウイルス検出用 PCR プライマー、プローブによって「西アフリカ型」エボラウイルスを検出できることが確認された。

F. 健康危険情報

2014 年から 2015 年にかけて西アフリカにおいてかつてない規模のエボラ出血熱が流行した。米国および英国ではエボラ出血熱の輸入感染事例が発生し、米国では輸入感染患

者が入院治療を受けた病院内で医療従事者の院内感染が発生した。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshikawa T, Fukushi S, Tani H, Fukuma A, Taniguchi S, Toda S, Shimazu Y, Yano K, Morimitsu T, Ando K, Yoshikawa A, Kan M, Kato N, Motoya T, Kuzuguchi T, Nishino Y, Osako H, Yumisashi T, Kida K, Suzuki F, Takimoto H, Kitamoto H, Maeda K, Takahashi T, Yamagishi T, Oishi K, Morikawa S, Saijo M, Shimojima M. Sensitive and specific PCR systems for the detection of both Chinese and Japanese severe fever with thrombocytopenia syndrome virus strains, and the prediction of the patient survival based on the viral load. *J Clin Microbiol.* 52(9):3325-3333, 2014.

2. 学会発表

- 1) 福間藍子, 福士秀悦, 吉河智城, 鈴木忠樹, 谷英樹, 谷口怜, 下島昌幸, 西條政幸. SFTS

ウイルスの核蛋白質に対するモノクローナル抗体の作製と抗原検出ELISAへの応用. 第62回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, (2014. 11)

- 2) 西條政幸, 吉河智城, 福士秀悦, 谷英樹, 福間藍子, 谷口怜, 須田遊人, Harpal Singh, 前田健, 高橋徹, 森川茂, 下島昌幸. 重症熱性血小板減少症候群ウイルスの分子系統学的特徴とその地理的分布. 第62回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, (2014. 11) ..
- 3) Fukuma A, Fukushi S, Taniguchi S, Tani H, Yoshikawa T, Suzuki T, Hasegawa H, Saijo M, Shimojima M. Development of antigen-capture ELISA for the detection of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus nucleoprotein. The 10th China-Japan International Conference of Virology. Changchun, China. (2014. 08).

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

```

Zaire      1 AAGCATTTCCTAGCAATATGATGGTAGTTAAGGAAAGTGAAGCAAAAAGAGCTTATTGCATCAAGCATGCGCACCACACAAGTGATGATTTGGTGA 100
Tai F     1 .....C.A.....T.G.A.G.C.....C.T.....G.T.....T..... 100
Sudan     1 .....C.....A.....T.C.A.GA.G.A.....G.G.C.CC.T.C.....C.....T.....C.A..... 100
Reston    1 G.C.C.C.T.C.....A.T.....A.....G.C.TC.T.....G.....C.....A..... 100
Bundibugyo 1 .....C.....T.C.....T.A.A.G.....G.G.....C.C.....C.G.G.....C.....C..... 100
Marburg Ravn 1 G.....C.....T.....T.....T.G.A.A.....G.....GTC.....C.T.....T.ATTCA.CAAG.A.A.G... 100
          * * * * *
Filo-A2-2 AAGCATTTCCTAGCAATATGATGGT TGGCACCACACIAGTGATGATTTGG FAM-EB0g
Filo-A2-3 AAGCATTTCCTAGCAATATGATGGT TGGCACCACIAGTGATGATTTGG FAM-EB0Sud
Filo-A2-4 AAGCATTTCCTAGCAATATGATGGT TGGCACCACAAITTCAGCAAGCATAGG FAM-WB0

Zaire      101 ACATG0CCACAGTTAGAGGAGTAGCTTTGTAAGTATTAGAGAAATACAATCTTGCATTTAGATAGAGTTTACAGCACCTTTTATAGAATATGCAAC 200
Tai F     101 GA...T...T...C...T...A.C.G.A.....T.A...CC.....T.....T...C...T...T 200
Sudan     101 G.....C.T.A.....T.....C.A.CC.G.A.....G.C.C.G.....A.C.....T.C.C.CA 200
Reston    101 GA...T...C...C...T.....G.....G.....C.C.....C.T.....A.....T...G...C... 200
Bundibugyo 101 GA.....T.....C.C.T.....T.C.CC.....A.....CT.G.....T.A.....T...C...T...T 200
Marburg Ravn 101 GA.....T...A...TGCA...T...I...C.T.....C.....CG...A...C...C...C...T...T 200
          .. * * * * *

Zaire      201 CGTGTGATG0GTTAAGAATGTTTTTAATTGGATGCAATTATACAATCCACAGTGTATATGCATGTCAGTGATTTATATAATCCAGCAGAT 293
Tai F     201 .....T.C.....A.GA...T.G.....C.C.T.A.....A.....G.....C.C..... 293
Sudan     201 AA.....G...C.GC...C...G.....G.TCCT...T.G.A.....C.....T.....C..... 293
Reston    201 A.....CGT.....C.....T.....G.....C.....A.....G...T.C 293
Bundibugyo 201 A.A.T.....A.A.T.A.C.....G.A.G.A.....A.....A.....G...T... 293
Marburg Ravn 201 A.T.C.....A.T.A.CG.C.....TCTT...A...TA.C.....C.T...GC...T...T.C 293
          * * * * *
          CATGTCAGTGATTTATATAAGCCACAGAT File-B
          CATGTCAGTGACTTTATAGCCCTCCTCAC File-B Ravn
          GATGTRAGTGATTTATATAAATCCCCACAT File-B BI

```

modified from the method described by C. Drosten, JD 2007:196

図 1. L-遺伝子を標的としたエボラウイルス・マールブルグウイルス遺伝子を増幅させるための定量的リアルタイム RT-PCR におけるプライマーおよびプローブの塩基配列(デザイン).

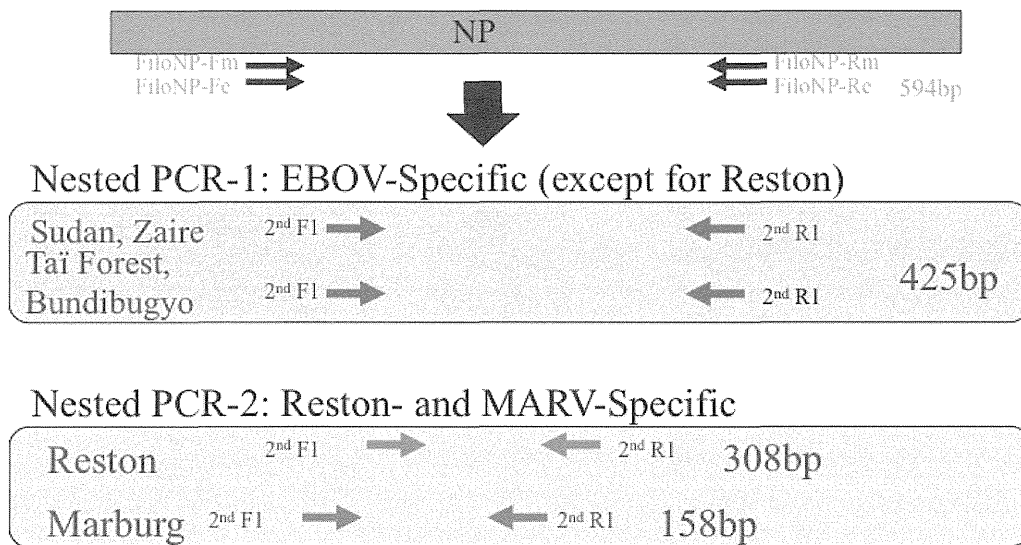


図 2. 国立感染症研究所ウイルス第一部において整備されている種特異的エボラウイルスおよびマールブルグウイルス遺伝子増幅のための nested RT-PCR 法におけるプライマーの核蛋白質 (NP) 遺伝子に結合する部位の概要.

FiloNP-Fe



FiloNP-Re



図 3. NP 遺伝子を標的にしたコンベンショナル PCR 用 1st プライマーのエボラウイルス西アフリカ株への相同性.

Sudan Zaire 2nd F1



Sudan Zaire 2nd R1

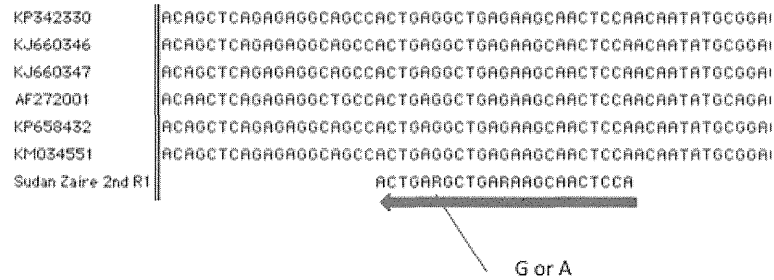


図 4. NP 遺伝子を標的にしたコンベンショナル PCR 用 2ndPCR におけるプライマーのエボラウイルス西アフリカ株への相同性.