

8-6. 生物テロ

生物テロ被害者が受診した場合には速やかに札幌市保健所に届け出ると共に、どこの医療施設に搬送するかを指示を受け感染拡大防止に努める。本院は感染症指定医療機関ではなく、また多くの易感染性患者を抱えるという事情もあり、強力な感染症に対応するのは現実的に困難である。

I. 生物テロ被害者が受診した場合の対応

1. ペスト、痘そう（天然痘）は一類感染症、炭疽、ボツリヌスは四類感染症に指定されており、直ちに札幌市保健所（622-5151）に届け出ると共に、どこの医療施設に搬送するかを指示を受ける。生物テロ発生時期、札幌市保健所は臨時で24時間体制で対応する。休日・夜間はテープで案内される携帯電話に連絡する。
2. 市立札幌病院は、第一種感染症指定医療機関及び第二種感染症指定医療機関に指定されており、以下の患者を受け入れている。
 - 1) 一類感染症確定患者（エボラ出血熱、クリミア・コンゴ出血熱、痘そう、南米出血熱、ペストマールブルグ病、ラッサ熱）
 - 2) 二類感染症診断確定患者（急性灰白髄炎（ポリオ）、結核、ジフテリア、重症急性呼吸器症候群（SARS）、鳥インフルエンザ（H5N1）
 - 3) 上記疾患が疑われる患者、もしくは、北海道、札幌市保健所、検疫所が収容の必要性を認めた者（感染患者の同行者で入院監視が必要とされた患者など）
3. 札幌市外に在住の患者が北大病院を受診した場合、どこの医療機関に収容するかは札幌市保健所が患者の状態などを考慮して判断する。

II. 生物テロに使用される可能性が高い感染症 表 1

●生物テロに使用される可能性が高い感染症の察知等について(厚労省：平成 13 年 10 月 11 日，分類改定平成 19 年)

	痘そう (天然痘)	炭疽	ペスト(肺ペスト)	ボツリヌス毒素
分類	一類感染症	四類感染症	一類感染症	食中毒(四類感染症)
臨床診断	非特異的発熱，筋肉痛→(2～4日)特徴的発疹	感冒様症状→突然の呼吸不全→(2～3日)死亡	高熱，気管支炎→呼吸不全→敗血症→(1～2日)死亡	神経症状 (眼症状→球麻痺→下方へ)
補助診断		○胸部X線で特徴的な縦隔拡大 ○血液グラム染色，血液培養 →グラム陽性桿菌の証明	○胸部X線 ○喀痰塗抹・培養 ○血液培養	
確定診断	○天然痘ウイルスの証明 (PCR，培養など)	○炭疽菌の証明 (PCR，電顕，培養など)	○ペスト菌の証明 (蛍光発光)	○糞便，食品，血清から毒素の証明 (中和試験など)
診断から届出	疑い診断後直ちに	疑い診断後直ちに	疑い診断後直ちに	疑い診断後直ちに
注意	○成人における異常な水痘発生として察知される可能性あり ○明らかに異常な動向が疑われる場合には国立感染症研究所感染症情報センターに直ちに情報提供する	○原因不明の急性呼吸不全患者の多発として察知される可能性あり	○原因不明の急性呼吸不全患者の多発として察知される可能性あり	○成人の場合，飲食物との関連が明らかであれば食中毒として届け出る可能性あり ○原因不明の神経麻痺患者の多発として察知される可能性あり

Ⅲ. 平成 13 年 12 月世界での生物テロ被害と思われる炭疽菌感染者時の対応

今後、生物テロが再発した場合には、平成 13 年 12 月に作成した以下のマニュアルを早急に改訂し対処する。

1. 炭疽菌感染の疑いのある方への北大病院の対応について

- 1) 生物テロ被害と思われる炭疽菌感染が世界的に拡大しており、本院も炭疽菌感染者に対応する可能性がないとはいえない状況である。(平成 13 年 12 月現在)
- 2) 北大病院としては、炭疽菌感染者およびその疑いのある患者については下記により対応する。
- 3) いずれの場合にも感染制御部(5703)とそれぞれの診療科の感染対策マネージャーへ連絡すること。
- 4) 炭疽はヒトからヒトへの感染はほとんどないため隔離は不要であり、四類に分類されているので感染症指定医療機関でなくとも入院可能である。

① 炭疽(疑いを含む)患者発生時の保健所・警察への届け出について

炭疽(天然痘, ペスト, ボツリヌス)は「疑い」でもただちに札幌市保健所保健管理課(622-5151)に届け出る感染症に最近変更された。本院の場合はただちに総務課総務係(内線 5605)に連絡する。総務課総務係が保健所と警察への届け出を速やかに行う。時間外は事務当直(内線 5610, 5611)が届け出を行う。

② 不審な「白い粉」に接触した方への対応

今のところイタズラの可能性が強いが、慎重を期すために図により対応すること。イタズラであっても院内が白い粉で汚染されれば、その区域は少なくとも 6 時間、長くて 2, 3 日は立入禁止となる。粉がついた状態の受診者が院内を移動するのは避けなければならない。原則的に警察関係者が院外で接触者を洗浄するが、洗浄後に何らかの理由でシャワーを使用する必要が生じた場合、リハビリテーション部水治療室(中央診療棟 2 階, 管理棟への渡り廊下のすぐ北側)が使用可能である。シャワーが使用できるのは救急部医師に限り、救急部医師は警察の指示に従って接触者の洗浄と、使用後の水治療室の洗浄を行う。水治療室の鍵は巡視室にある。

③ 症状も曝露の既往もないが、安心のために検査を希望して来院される方への対応

現段階では、一般の患者と同様に診察し、炭疽を疑う症状や病歴が認められない場合は経過観察で充分と思われる。皮膚の症状や肺炭疽の前駆症状(インフルエンザ様症状)が出現してからでも抗生物質による治療が可能であることを説明すること。このような受診者に対して『炭疽疑い』の病名をつけると、保健所への届け出の義務が発生し、社会的影響も大きいことを認識しておく必要がある。

- ④ 症状から炭疽が疑われる患者が時間外外来を受診した場合
救急部・ICU に対応する。診断・治療のために入院の必要がある場合は、病室が受け入れ可能な状況にある限り受け入れることとする。
- ⑤ 症状から炭疽が疑われる患者が外来を受診した場合
各科に対応することを原則とする。診断・治療のために入院の必要がある場合は、病室が受け入れ可能な状況にある限り受け入れることとする。各科で対応困難な場合は救急部・ICU に相談することとする。
- ⑥ 病室の状況などの理由により本院への受け入れが困難な場合
市立病院救急救命センター（726-2211）が 24 時間受け入れ可能なので主治医が連携をとることとする。
- ⑦ 炭疽菌の同定検査について
伝票に『炭疽疑い』と記し、臨床材料（喀痰、膿、血液など）を細菌検査室に提出する。検査室では培養・同定の結果を 2、3 日以内に報告する。抗生物質投与前に材料を採取することが診断にきわめて重要である。同定キットは院内に十分な在庫がないため、炭疽の可能性が低い患者については同定キットを使用することは極力控えねばならない。そこで、細菌検査室では以下のような対応をとることとする。なお、不審な白い粉に接触した場合の検査は警察を介して道立衛生研究所で行う。
- ① 臨床材料が提出されたら喀痰・膿の場合は塗沫標本を作製し、グラム染色と芽胞染色を行い、その結果を連絡する。良い材料の塗沫標本で有芽胞グラム陽性桿菌が認められない場合は炭疽の可能性は低いと判断される。
- ② 同時に臨床材料を血液寒天培地で培養し、非溶血性（炭疽は非溶血性）のコロニーについて、再びグラム染色と芽胞染色を行い、結果を報告する。ここで有芽胞グラム陽性桿菌が検出されない場合は炭疽の可能性を一応は否定できる。日を変えて再検査し、同じ結果が得られれば強く否定される。
- ③ ①で有芽胞グラム陽性桿菌が検出されるか、②で非溶血性グラム陽性桿菌が検出されれば、有症状の患者については抗生物質投与を開始すべきだと思われる。この場合に、症状の軽い場合は次の同定の段階で確認されるまでは経口薬で観察し、症状の重い場合は注射薬を使用すること。
- ④ ②で非溶血性グラム陽性桿菌が検出されれば同定キットを用いて同定し、結果を報告する。

(8) 治療について

検査に 2, 3 日を要するため、肺炭疽の疑いが濃い場合は、培養結果を待たずに抗生物質を開始する。投与法は表 2, 表 3 を参考にすること。

(9) 炭疽患者（疑いを含む）の取り扱い上の注意

① 炭疽菌路の侵入経路

肺炭疽 : 芽胞の吸引

皮膚炭疽 : 芽胞あるいは生菌に汚染された物に皮膚が接触

(膿や滲出液への直接接触によって二次感染の可能性がある)

腸炭疽 : 汚染された食品を摂取

② 患者の取り扱い（標準予防策＝スタンダードプリコーションで対応）

A 空気感染しないので個室隔離は不要。

B 正常でない皮膚や皮疹、病巣に接触する場合は手袋を着用する。

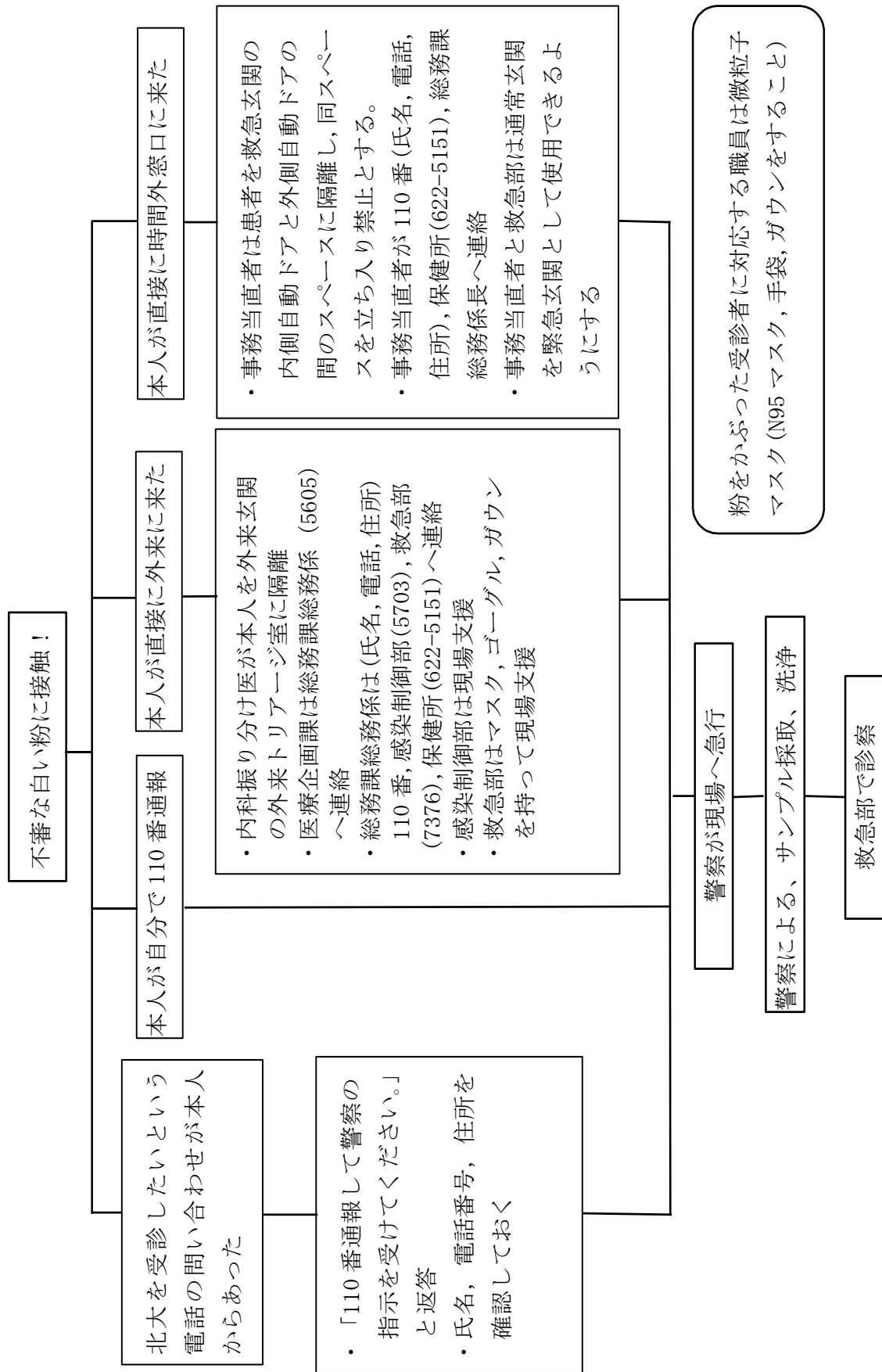
C 患者が咳をしていれば他の飛沫感染する感染症も疑われるため、患者にガーゼまたはサージカルマスクを着用してもらう。医療従事者は患者の飛沫がかかる可能性のある場合にサージカルマスクを着用する。その他、目や衣類の汚染が考えられる場合は適宜ゴーグル、ガウンを着用する。ゴーグル、ガウンは救急部に用意してある。

D 他科受診、レントゲン検査などが必要なときは担当の部門に連絡する。

E 器材は『炭疽疑い』と明記し中央材料部カートで返却する。

F リネンはビニール袋に入れ『炭疽疑い』と明記し返却する。

G 環境が膿などで汚染された場合は、0.5%両性界面活性剤（テゴ 51 など）か 0.5%次亜塩素酸（ミルトン 50ml に対し水 100ml など）で清拭する。



2. 肺炭疽症の暫定的な予防投与薬および用量のガイドライン

以下は、アメリカ CDC のガイドラインであり、あくまでアメリカ人向けの用量である。日本人はやや少なめで良いと考えられる。例えばシプロキシサン 1000mg/日（米国）は、800mg/日（日本）に相当すると考えられる。

CDC 2001 年 10 月 17 日付け 肺炭疽症予防投与のための暫定的ガイドライン日本語要旨

表 2 肺炭疽症の暫定的な予防投与薬および用量のガイドライン

カテゴリー	予防薬および用量	投与期間
成人 (妊婦, およ び免疫不全 の有る患者 も含む)	シプロフロキサシン (シプロキシサン® 200mg:Tab) 経口 500mg を一日 2 回 (1000mg 分 2) または, ドキシサイクリン (ビブラマイシン® 当院不採用) 経口 100mg 一日 2 回 (200mg 分 2) または, ミノサイクリン (ミノマイシン®100mg : Cap) 経口 100mg 12 時間ごと (200mg 分 2)	60 日間
子供	シプロフロキサシン (シプロキシサン® 200mg:Tab) 経口 一回量 10~15mg/kg を一日 2 回 (一日総量 20~30mg/kg) または, ドキシサイクリン (ビブラマイシン® 当院不採用) 経口 8 歳以上 体重 45kg 以上では, 100mg 一日 2 回 (200mg 分 2) 8 歳以上 体重 45kg 以下では, 一回量 2. 2mg/kg を一日 2 回 (一日総量 4. 4mg/kg) 8 歳以下一回量 2. 2mg/kg を一日 2 回 (一日総量 4. 4mg/kg) または, ミノサイクリン (ミノマイシン顆粒®20mg/g) 経口 0. 1~0. 2g/kg を一日量として一日 1~2 回	60 日間

注 1 : 子供へのテトラサイクリン系, ニューキノロン系の抗菌薬の使用には, 副作用の可能性があるので留意し, 生命に危険のある炭疽症の発症に対するリスクとのバランスを考慮することが必要である。

注 2 : 暴露した炭疽菌の感受性検査で, それがペニシリンに感受性があれば, 子供の場合は, ただちに, アモキシシリン (サワシリン® 250mg:Cap, 200mg/1g:細粒) 一日総量 80mg/kg を 3 回に分けて, 経口投与に切り替えることが望ましい。一日 500mg を 3 回投与以上の用量を越えないこと。(我が国では子供には, 保険適応範囲外の用量である。ちなみに JAMA 1999;281:1735-1745 では, アモキシシリン一日 40mg/kg を 3 回にわけて, となっている。)

注 3 : セファロスポリン, ST 合剤などは, 炭疽菌は耐性であるため, 予防投与には使用すべきではない。

注 4 : シプロフロキサシンは, 子供では, 一日総量 1 g を越えないこと。

3. 皮膚，肺，咽頭消化器炭疽症共通の治療のガイドライン

表 3 皮膚，肺，咽頭消化器炭疽症共通の治療のガイドライン

カテゴリー	初期治療（炭疽症の確定診断，および感受性検査結果が判明するまで）	確定診断および感受性検査結果が判明後（感受性があるとき）	期間
成人 （妊婦，および免疫不全の有る患者も含む）	シプロフロキサシン（シプロキサン® 300mg/150mL）静注 400mg を一日 2 回（800mg 分 2）	ペニシリン G（結晶ペニシリン G® 100 万単位：V） 静注 400 万単位 4 時間ごと（2400 万単位 分 6） または， ドキシサイクリン（ビブラマイシン® 当院不採用）静注 100mg 12 時間ごと（200mg 分 2） または， ミノサイクリン（ミノマイシン®100mg：V）静注 100mg 12 時間ごと（200mg 分 2）	60 日
子供	シプロフロキサシン（シプロキサン® 300mg/150mL）静注 一回量 10～15mg/kg を一日 2 回（一日総量 20～30mg/kg 分 2）一日総量が 1g を越えないこと	12 歳未満 ペニシリン G（結晶ペニシリン G® 100 万単位：V）静注 5 万単位/kg を 6 時間ごと（20 万単位/kg 分 4） 12 歳以上 ペニシリン G 静注 400 万単位 4 時間ごと（2400 万単位 分 6）	60 日

注 1：In-vitro の試験では，シプロフロキサシンの代わりに，オフロフロキサシン（タリビッド® 注射薬国内未発売）400mg を静注で 12 時間ごと，または，レボフロキサシン（クラビッド® 注射薬国内未発売）500mg を静注で 24 時間ごと使用できるというデータがある。ただし，動物実験，人への臨床試験はおこなわれていない。（クラビッド®経口の場合 100mg:Tab）200～300mg を経口で 8 時間ごと（200～300mg 分 3）最大量 600mg まで。

注 2：治療に際し，臨床症状が回復するに従い，静注から経口薬へ変え，60 日間の投与を終了すること。

注 3：ドキシサイクリンも，子供に対し使用してもよいが，その際の注意点および用量は，予防投与の表を参照のこと。尚，日本国内では，静注用のドキシサイクリンは製造されておらず，経口薬のみ使用可能である。

4. 天然痘について（日本医師会編，感染症の診断・治療ガイドライン 2004 より抜粋）

1) 天然痘（痘瘡）の背景

- ①天然痘は，紀元前より感染力が非常に強く死に至る疫病として人々から恐れられていた。また治癒した場合でも顔面に醜い瘢痕が残るため，忌み嫌われていたとの記録がある。
- ②天然痘ワクチンすなわち種痘の普及によってその発生数は減少し，WHO は，1980 年 5 月天然痘の世界根絶宣言を行った。以降，これまでに世界中で天然痘の患者の発生はない。

2) 疫学状況

- ①天然痘の感染力，罹患率，致死率の高さは古くからよく知られていた。
- ②1663 年米国で人口およそ 4 万のインディアン部落での流行は数百人の生存者を残したのみであったこと，1770 年のインドの流行では 300 万人が死亡したなどの記録がある。
- ③Jenner による天然痘の予防法として種痘が発表された当時（1796 年），英国では 4 万 5,000 人が天然痘のために死亡したといわれる。
- ④わが国では明治年間に 2 万～7 万人（死亡者 5,000～2 万人）規模の流行が 6 回発生している。第二次大戦後の 1946 年には 18,000 人近い流行がみられ約 3,000 人が死亡しているが，緊急接種などが行われ沈静化，1956 年以降は国内での発生はみられていない。
- ⑤1958 年，世界天然痘根絶計画が WHO 総会に提案，可決された。当時，世界 33 か国に天然痘は常在，発生数は約 2,000 万人，死亡数は 400 万人と推計されていた。
- ⑥「患者を見つけだし，患者周辺に種痘を行う」，という，サーベイランスと封じ込め（surveillance and containment）作戦が精力的に進められ，1977 年ソマリアにおける患者発生を最後に，地球上から天然痘は消え去った。
- ⑦1980 年 5 月，WHO は天然痘の世界根絶宣言を行った。現在までに天然痘患者の発生はなく，天然痘ウイルスはアメリカとロシアのクラス 4 施設で厳重に保管されている。

3) 病原体

- ①天然痘ウイルス（poxvirusVariola）は，200～300nm，エンベロープを有する DNA ウイルスで，牛痘ウイルス，ワクチニアウイルス，エクトロメリアウイルスなどともに，オルソポックスウイルスに分類される。
- ②低温，乾燥に強く，エーテル耐性であるが，アルコール，ホルマリン，紫外線で容易に不活化される。

4) 感染経路

飛沫感染によりヒトからヒトへと感染する。

5) 潜伏期間

およそ 12 日間 (7~16 日)

6) 感染期間

病初期 (ことに 4~6 病日) に感染力は最も強く, 発病前は感染力はないと考えられている。しかしすべての発疹が痂皮となり, これが完全に脱落するまでは感染の可能性はある。

7) 臨床症状

①臨床経過 (図 1)

- ②前駆期: 急激な発熱 (39 度前後), 頭痛, 四肢痛, 腰痛などで始まり, 発熱は 2~3 日で 40 度以上に達する。小児では嘔気, 嘔吐, 意識障害などもみられることがある。麻疹あるいは猩紅熱様の前駆疹を認めることがある。第 3~4 病日ごろには, 一時解熱傾向となる。

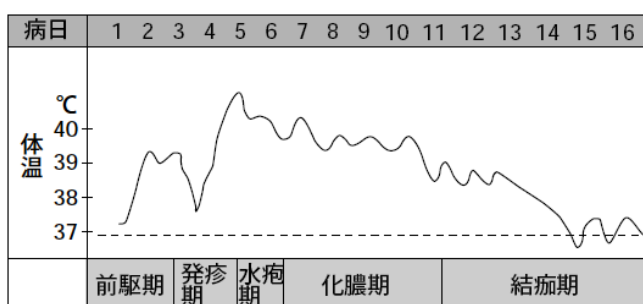


図 1 臨床経過

- ③発疹期: 発疹は, 紅斑→丘疹→水泡→膿疱→結痂→落屑と規則正しく移行する。第 9 病日ごろに膿疱となるが, このころには再び高熱となり, 結痂するまで続く。疼痛, 灼熱感が強い。痂皮形成後に熱は下降するが, 疼痛は続き, 嚥下困難, 呼吸障害などもみられる。2~3 週間の経過で色素沈着, 瘢痕を残し治癒する。痂皮が完全に脱落するまでは感染の可能性があり, 隔離が必要である。

8) 鑑別診断

発熱を伴う水疱性疾患。水泡疹は水痘に類似しているが, 水痘のように各時期の発疹が同時にみられるのではなく, その時期に見られる発疹はすべて同一であることが特徴である。水泡には, 臍窩がみられるのも水痘の相違点であり, かつて「ヘソがあるのは天然痘, ヘソのないのは水ぼうそう」と伝えられた。

9) 治療

治療は対症療法が中心となる。

10) 予防 (種痘)

- ①英国の開業医 Edward Jenner が, 天然痘 (痘瘡) の予防法として種痘 (vaccine) を発明したのは 1796 年のことである。英国ではそのころ乳牛に牛痘 (cowpox) がときど

き流行し、これに感染した乳搾りの女たちは天然痘に感染しないことが知られていた。そこで Jenner は、乳搾りの女性から牛痘の発疹内容液をとり、8 歳の少年の腕に傷をつけてこれを接種、その 6 週後に少年に天然痘の膿を接種しても何も起こらなかった、というものである。その後牛痘ワクチンはヒトからヒトへと植え継がれ、種痘は広がっていった。種痘が普及した国々では次第に天然痘の発生は収まっていたが、インド亜大陸、インドネシア、ブラジル、アフリカ中南部、エチオピアなどは常在地であった。

②わが国にこの牛痘苗がもたらされたのは 1848 年である。1885（明治 18）年には内務省告示として種痘施術心得書が出されている。

③種痘接種後には脳炎が 10 万～50 万人接種当たり 1 人の割合で発生し、その致死率は 40%と高い。その他にも全身性種痘疹、湿疹性種痘疹、接触性種痘疹などの副反応が知られている。

④1976 年、わが国ではそれまで使用されていたリスター株を改良した LC16m8 株が開発され（千葉県血清研究所）、弱毒痘苗として採用されたが、同年、わが国では定期接種としての種痘を事実上中止したため、実用には至らなかった。さらに WHO による天然痘根絶宣言により、1980（昭和 55）年には法律的にも種痘は廃止され、現在に至っている。

⑤天然痘が根絶された現在、現在世界中で種痘を行っている国はない。

1 1) 予後・合併症

①致死率は variola major では 20～50%，variola minor では 1%以下である。

②死亡は主にウイルス血症による。1 週目後半ないし 2 週目にかけての時期が多い。

③合併症として皮膚の二次感染、蜂窩織炎、敗血症、丹毒、気管支肺炎、脳炎、出血傾向などがある。出血性のものは予後不良となりやすい。

1 2) 二次感染予防

痂皮が完全に脱落するまでは感染の可能性があり、それまで患者を隔離する必要がある。

5. ペストについて（日本医師会編、感染症の診断・治療ガイドライン 2004 より抜粋）

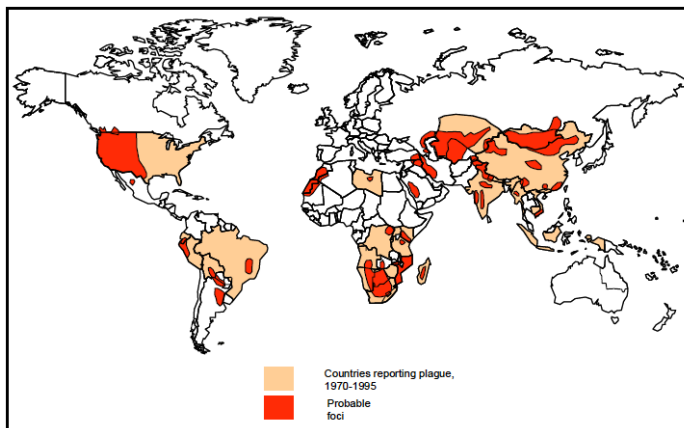
1) 疫学状況

①わが国においては、1926 年以来、ペスト患者の報告はない。

②1980～1994 年の 15 年間に WHO に報告された世界のペスト患者は、24 カ国で 18,739 人でそのうち死亡者は 1,852 人となっている。

③

次の 5 つの地域においてペストの感染が野生齧歯類間で持続的に起こっている。①南アメリカ地方およびマダガスカル，②ヒマラヤ山脈周辺からインド北部，③中国の雲南省から蒙古，④北米南西部ロッキー山脈地方，⑤南西北西部アンデス山脈地方。



2) 病原体

Yersinia pestis (ペスト菌)。

3) 感染経路

(1) 病原体保有ノミ刺咬による感染 (78%)。

(2) ペットなどを含む感染小動物の体液を介して傷口からの感染 (20%)。

(3) ペスト菌含有エアロゾルの吸入 (2%)。

(4) ペスト患者の発生はノミの活動期に集中している。

(5) *Yersinia pestis* は主に感染ノミ刺咬によりヒトの皮下に感染する。

4) 潜伏期

発症までの潜伏期は 2～7 日

5) 臨床症状

(1) 病型

ヒトペストは、腺ペスト、敗血症ペスト、肺ペストに大別される。

(2) 腺ペスト

ヒトペストの 80～90%がこれに当たる。主にペスト菌感染ネズミなどに吸着したノミによる刺咬後に発病する。急激な発熱 (38℃以上の高熱)，頭痛，悪寒，倦怠感，不快感，食欲不振，嘔吐，筋肉痛，疲労衰弱などの強い全身性の症状，さらに鼠径部，腋窩，頸部などのリンパ節腫脹および膿瘍を形成する。

(3) 敗血症ペスト

ヒトペストの約 10%を占める。腺ペストから敗血症への移行による。急激なショックおよび DIC (昏睡，手足の壊死，紫斑など) を起こす。

(4) 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。肺ペスト患者から排出されたペスト菌含有エアロゾルを吸込み 2 次的に発症する。強烈な頭痛，嘔吐，39～41℃の高熱，急激な呼吸困難，鮮紅色の泡立った血痰を伴う重篤な肺炎像を示す。

6) 検査所見

- (1) 齧歯類に寄生しているノミによる咬傷。
- (2) 臨床検体（血液，リンパ節腫吸引物，痰，組織など）から *Yersinia pestis* の分離・同定。
- (3) 患者血清中の抗 Fraction1 抗体価の上昇。

7) 診断・鑑別診断

(1) 確定診断

臨床所見。血液，リンパ節腫吸引物，痰などに *Yersinia pestis* を証明。

患者血清中の抗 Fraction1 抗体価が，受身赤血球凝集反応（PHA）で 10 倍以上の上昇。PCR によるペスト菌に特有な病原性遺伝子の証明。

(2) 鑑別診断

野兔病：*Francisella tularensis* がダニ，ウマバエなどをベクターとして感染し，腺ペストに類似した症状を呈する。

類鼻痕：*Bordetella pseudomallei* に，傷口あるいは砂ほこりの吸引を介して感染し，肺ペストに似た初期症状を呈する。

レプトスピラ症：感染ネズミの尿に出る *Leptospira autumnalis* type A, B などが傷口から侵入した場合に感染する病気で，初期症状がペストと似ている場合がある。

8) 治療

- (1) 治療を行わない場合には，非常に高い致死率を示す。
- (2) 治療に有効な抗菌薬として，ストレプトマイシン，テトラサイクリン，オキシテトラサイクリン，クロラムフェニコールがある。
- (3) ストレプトマイシン：すべての型のペストに最も効果があるが，副作用があるので過度の使用に注意すること。
- (4) ニューキノロン系のレボフロキサシン，スバルフロキサシンは経口投与にもかかわらず，注射薬であるストレプトマイシン，ゲンタマイシンと同等かそれ以上の効力がある。

9) 経過・予後・治療効果判定

- (1) 適切な抗菌薬による治療を行わないと予後不良である。
- (2) 腺ペストから，敗血症ペスト，肺ペストへ移行すると致死率が高くなるので，慎重な対処が必要。
- (3) テトラサイクリンなどの耐性菌の報告があり，治療のうえで注意が必要である。
- (4) 肺ペストは，2 次感染力が強いため適切な防御対策が必要。

1 0) 合併痛・続発痛とその対応

全身性疾患であるので、適切な抗菌薬治療が最重要である。

1 1) 2 次感染予防・感染の管理

(1) 衛生の徹底：ネズミ，ノミの駆除。

(2) 患者の住む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。

(3) 抗菌薬による予防投与

①腺ペスト，ペスト性敗血症患者と直接接触した場合。

②肺ペスト患者に接近した場合。

③検査室内での事故でペスト菌に汚染された場合など。

(4) ホルマリン処理全菌体ワクチンはあるが，副作用が強い

ハイリスク集団（患者と濃厚に接する医療従事者，あるいは野生動物やペットなどから感染する機会が強いヒトなど）に限定した，ワクチンの使用が WHO により推奨されている。

(5) ワクチンは検疫所に保存されている。

6. ボツリヌス症について

(日本医師会編，感染症の診断・治療ガイドライン 2004 より抜粋)

1) ボツリヌス症の背景

通常，ボツリヌス症は，発症機序の違いから，ボツリヌス食中毒 (foodborne botulism: 食事性ボツリヌス症)，乳児ボツリヌス症 (infant botulism)，創傷ボツリヌス症 (wound botulism)，腸管集落性ボツリヌス症 (child and adult botulism from intestinal colonization) の 4 つの病型がある。ボツリヌス食中毒は食品中でボツリヌス菌が増殖して産生された毒素を経口的に摂取することによって発生する。乳児ボツリヌス症は，乳児の腸管内でボツリヌス菌が増殖して産生された毒素によって引き起こされる。創傷ボツリヌス症は，創傷部位でボツリヌス菌芽胞が発芽し，産生されたボツリヌス毒素の作用によって起こる。腸管集落性ボツリヌス症とは，食中毒や創傷ボツリヌス症の証拠のないボツリヌス症で，1 歳以上のヒトに腸管集落形成を示すボツリヌス症である。

2) ボツリヌス菌産生毒素とその疾患

ボツリヌス菌は偏性嫌気性グラム陽性の桿菌で，耐熱性の芽胞を形成する。菌は産生する毒素の抗原性，免疫学的な違いにより A~G 型の 7 型に分類されている。C. butyricum, C. baratii がそれぞれボツリヌス E, F 型と類似した毒素を産生する。I 群菌 (A, B, および F 型の蛋白分解菌群) が産生するボツリヌス毒素は，トリプシン等の蛋白分解酵素処理により活性

化されないが、II 群菌（蛋白非分解性 B, E, および F 型の菌群）の産生した毒素は、蛋白分解酵素処理により毒素活性が上昇する。

3) 毒素・芽胞

毒素は、分子量約 15 万の神経毒素と無毒成分の複合体を形成し、分子量の違いにより、LL 毒素（分子量 90 万）、L 毒素（分子量 50 万）、M 毒素（分子量 30 万）に分類される。A 型菌は 3 種類（LL, L, M）の毒素、B, C, D 型菌は 2 種類（L, M）の毒素、E および F 型菌は M 毒素、G 型菌は L 毒素を産生する。毒素をサルに経口的に投与した場合、中毒量あるいは致死量は、毒素の型により $B < A < E < F \leq C < D$ の順で感受性が異なる成績が得られている。したがって、混入した毒素がどのような毒素型か、どの分子量かにより、毒素の安定性や発症する時期が異なる。芽胞はアルコール、消毒薬および温度による通常の消毒処理や煮沸消毒に耐えるため、滅菌法には注意が必要である。

4) 感染経路

毒素、または多量の芽胞等の食品、飲料水等への混入、または噴霧による。

5) 潜伏期間

明確ではない。暴露・感染経路（経呼吸器または経消化管）と暴露された毒素量、芽胞の量によるが、通常、数時間～48 時間とされている。

6) 臨床症状

- (1) 全身の横紋筋、平滑筋の筋力の低下に伴う以下のさまざまな症状
- (2) 消化管、泌尿器系の障害：通常は腸管の蠕動障害による便秘、嘔気、嘔吐、腹痛、嚥下困難、尿閉、口の渇き。初期では下痢がみられる場合もある。
- (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）

7) 検査所見

- (1) 血液検査：血清、腸管内容物および毒素、芽胞が混入されたとと思われる食品や水などを検査材料として毒素の検出を行う。
- (2) 毒素の検出：マウスなどを用い、患者血清中の毒素の検出を行った場合、腹部筋肉の弛緩性麻痺（腹部の陥凹）が観察される場合がある。また、分離菌の抽出液をマウスに接種し、全身性の筋力や運動性の低下などを観察することで毒素の産生性を検出する。患者血清中からの毒素の検出を試みるが、検出できない場合も多い。

(3) 毒素遺伝子の検出：芽胞が食品等に混入された場合は、PCR により毒素遺伝子の検出が可能となる場合もある

(4) 筋電図：brief-duration, small-amplitude, overly-abundant motor-unit action potentials (BSAP) や post tetanic facilitation などの特徴的パターンが観察される場合がある。

8) 診断・鑑別診断

(1) 確定診断

患者血清や食品、飲料水等から、毒素や菌体、毒素遺伝子が検出されれば、診断が確定する。しかし、血清中からの毒素の検出が不可能な事例も多く、通常は臨床症状から診断され、抗血清療法などが開始される。

(2) 鑑別診断

ギラン・バレー症候群、重症筋無力症、イートン・ランバート症候群、ライム病（ライムボレリア症）、ジフテリア、ポリオ、末梢神経炎、電解質異常（K 低下）、脳卒中など

9) 治療

(1) 対症療法

気道の確保および人工呼吸：人工呼吸器の装着や気管切開などによる呼吸管理は必須である。排泄できずに消化管内に留まっている内容物中の毒素を体外に除去するために胃洗浄や浣腸は有効と考えられる。塩酸グアニジンの投与はアセチルコリンの放出を促進・増強するために効果的であるとの報告があるが、必ずしも治療効果が期待できるとの結論は現在得られていない。抗生物質の投与は効果が不明であるが、ボツリヌス菌の増殖抑制にはペニシリンの投与が有効である。アミノグリコシド系およびマグネシウムを含む浣腸薬は神経一筋障害を増強させる恐れがあり注意が必要である。

(2) 抗毒素（血清）療法

抗毒素は早期投与が重要であり、標的細胞である神経シナプスに、一度結合した毒素を中和する能力は低いと考えられている。臨床的にボツリヌス症が疑われた場合は、細菌学的検査結果を待たずに、なるべく早期に、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。さらに症状が軽減しない場合は 3～4 時間ごとに 10,000 単位、それ以上を追加投与する。患者と同一の環境下または毒素混入食品等を摂取した対象者に予防目的で使用する場合は、なるべく早期に 2,500～5,000 単位を筋肉内または静脈内に投与する。抗毒素の投与に際して、副反応（アナフィラキシー、血清病等）の発現が心配されるために、あらかじめノルエピネフリン、抗ヒスタミンおよび副腎皮質ステロイド等の薬剤を準備する。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。

(3) 予防

国内のボツリヌス研究者用に、A、B、E および F 型ボツリヌストキソイドが試作製造され、予防効果が期待されているが、免疫獲得までには数か月を要するため、一般的には諸外国でも接種されておらず、緊急対応用としての使用は無意味である。

(4) 経過・予後・治療効果判定

1962 年北海道で 55 名の E 型ボツリヌス中毒患者が発生し、E 型ボツリヌス抗毒素が患者に投与され、死亡率で比較すると抗毒素投与患者は 3.5% であり、非投与の場合は 28.9% と報告され、抗毒素療法が一般化している。

文献：Iida H：Specific antitoxin therapy in type E botulism. *Jpn J Med Sci Biol* 1963；16：311-313. 米国の 1973～1980 年間における A 型毒素による食中毒患者（132 名）の抗毒素の使用効果判定では、抗毒素を使用しない患者の致死率は 70% で、使用した患者では 12% と報告されている。

文献：Tacket CO, Shandera WX, Mann JM, Hargrett NT and Blake PA：Equine antitoxin use and other factors that predict outcome in type A foodborne botulism. *Am J Med* 1984；76：794-798. また、抗毒素投与が早期であれば治療に要する日数（入院期間）と呼吸管理 (ventilator) が短く、抗毒素製剤をヒトに投与後、血清中での半減期は 5～7 日と報告されている。

文献：Hatheway CH, Snyder JD, Seals JE, Edell TA, Lewis GE：Antitoxin levels in botulism patients treated with trivalent equine botulism antitoxin to toxin types A, B, and E. *J Infect Dis* 1984；150 (3)：407-412. 特に、ボツリヌス E 型抗毒素の場合、抗毒素投与後、比較的早期に治療効果が現れるとの報告もある。

文献：Whittaker RL, Gilbertson RB and Garrett AS：Botulism, type E. report of eight simultaneous cases. *Ann Intern Med* 1964；61：448-454. 米国 CDC の集計によれば 1967～1977 年におけるウマ抗毒素製剤を投与した 268 名の患者のうち 24 名 (9%) でアナフィラキシー、血清病等の過敏症が観察されている。

文献：Black RE, Gunn RA：Hypersensitivity reactions associated with botulinum antitoxin. *Am J Med* 1980；69：567—569.

10) 2 次感染予防・感染の管理

毒素の場合、二次感染の恐れはない。ボツリヌス菌が腸管内で増殖する食事性ボツリヌス症や乳児ボツリヌス症の場合、糞便中にボツリヌス菌または芽胞が放出されるため、2 次感染予防が必要な場合もある。

感染制御部 石黒 信久

(H14. 2 作成・H16. 3 改訂・H19. 3/30 改訂・H22. 3 改訂・H25. 5 内容確認・H28. 5 内容確認)