

ハイライト

バイオテロリズムによる炭疽菌感染症

経過の概要

10月4日フロリダのメディア社（AMI）勤務の63才男性、肺炭疽症で入院、翌日死亡。今回のアメリカ合衆国におけるバイオテロ炭疽事件が世界に知らされた発端である。実は調査結果によると、9月半ばから菌は播かれていた（本文図1）。9月11日の航空機による同時テロリズム事件の直後、感染症に関する情報ネットはおしなべて、次に来るのは生物・化学テロリズムだと一斉に警報をだした。その警報が実現してしまった。

炭疽菌 *Bacillus anthracis* は芽胞を作る土壌細菌。草食動物を主な宿主とする病原菌で、家畜の毛、皮、肉などを扱う業者で稀に皮膚炭疽症が問題になる位である。ヒトからヒトへの感染はなく、この種の細菌は生物兵器としての評価は低いのでは、と考えられていた。

しかし、米国防省は数年前からバイオテロに対する警告を繰り返し強調、軍隊全員に炭疽菌ワクチン接種を実行し、昨年4月には接種者43万人における副反応の調査結果を発表している（註1）。一方1998年10月から12月にかけて米国内4カ所で炭疽菌手紙事件が起こっている。4件とも通告がらみでFBIが出動しているが、菌の検出は全例陰性に終わっている（註2）。バイオテロの手段として考えてみると、この菌の培養の容易さ、そして熱にも乾燥にも極めて安定な芽胞、そのエロゾール、という性質は確かに強力な手段である。

今般の炭疽菌事件発生以来、地元のCDCはその詳細を毎週更新して報じて来た。その他の情報ネットでも頻回にこの問題を報じているが、ここではCDCのMMWR、11月2日号の当該内容を中心として取り上げる。さらにその2週前の10月19日号から「Box 1 炭疽症の臨床像」を、また1週前の10月26日号から「表1 肺炭疽症の治療指針、表2 皮膚炭疽症の治療指針」を抜粋し、参考事項として転記する。

註1： Surveillance for Adverse Event Associated with Anthrax Vaccination - U.S. Department of Defense, 1998-2000; Morbidity and Mortality Weekly Report, April 28, 2000/ vol. 49/ no. 16, 341-.

註2： Bioterrorism Alleging Use of Anthrax and Interim Guidelines for Management - United States, 1998; Morbidity and Mortality Weekly Report, February 5, 1999/ vol. 48/ no. 04, 69-.

更新：バイオテロ関連炭疽症の検索および炭疽症を疑う患者における臨床診断暫定基準

Update: Investigation of Bioterrorism-Related Anthrax and Interim Guidelines for Clinical Evaluation of Persons with Possible Anthrax

[Morbidity and Mortality Weekly Report, November 2, 2001/ vol. 50/ no. 43, 941-]

2001年10月3日以来、CDCと州および地方公衆衛生部局は、バイオテロ関連炭疽症例の検索を続けている。この報告は：10月31日時点で知見を更新し、炭疽症を疑う患者における臨床診断暫定基準を加える。計21例（確診16、疑似5）のバイオテロ関連炭疽症が、コロンビア特別区、ニュージャージー、フロリダ、ニューヨーク市で働く人の中から

報告されている（図1）。これらの意図的散布が除かれるまで、医師および検査技師は、炭疽菌感染による何らかの臨床所見に警戒すべきである。症例の疫学的検索と、バイオテロ関連炭疽症の新患者捜査は継続中。

(2 ページに続く)

(1 ページから続く)

ニューヨーク市 (NYC)

NY市調査で今日までに、肺炭疽1例、皮膚炭疽6例（確3、疑3）を認定；一名づつは前報（10/26）以来の新症例。皮膚症6例はA~Dの4メディア社員から；新皮膚症例は（*）D社から。新肺症例（*）はメディアや郵便取り扱い場所と無関係。郵便関係からの新感染者はいない。

* 新皮膚疑似症例はD社の郵便配送室勤務の34才男性、多分9月18日消印の郵便を手にしたと思われる。患者は10月12~15日にそれを取り扱ったらしいが、その消印の手紙は後に炭疽菌入りと判明している。10月19日、左前腕の小さな発赤膿疱に気付いたが、それは後に小水疱となった。10月21日 ciprofloxacin服用開始。10月22日痂皮発生、数日間拡大。周囲は発赤、浮腫、硬結となる。生検を実施、免疫組織化学染色（IHC）で炭疽菌陽性。

* 新肺炭疽患者は、マンハッタンのある病院資材室で働く61才女性。10月25日不快感と筋肉痛を発症。数日間息切れ、胸部不安感、血痰を伴う咳。熱発、悪寒、寝汗はない。10月28日呼吸障害で救急部に行く。熱39C ICUにて機械呼吸。最初の胸部透視は、肺静脈の鬱血と両側胸膜滲出液；CTスキャンで縦隔洞の拡張、両側胸膜腔滲出液。心エコーで心周囲の小滲出。常法通り levofloxacin, rifampin, clindamycin の治療を受ける。血液培養で炭疽菌陽性。胸膜滲出液は血性となり炭疽菌陽性。10月31日死亡。

ニュージャージー (NJ)

今日までに、ニュージャージーおよびペンシルバニア内の調査で7例の炭疽症認定（確5、疑2）。前報（10/26）以来の発生は皮膚炭疽症2例（*）、肺炭

疽症2例（*）。7名中5名はNJの2つのうちの1つの郵便局勤務。ここは病原体入り手紙と関係無いようだが、NYCとDCに出された郵便がここNJの1つの郵便施設を通過している。

* 肺炭疽は郵便局勤務の56才女性（註：10/14発症、10/19呼吸障害で入院）。胸膜腔液がPCRで炭疽菌陽性。その生検はIHC染色で炭疽菌陽性。

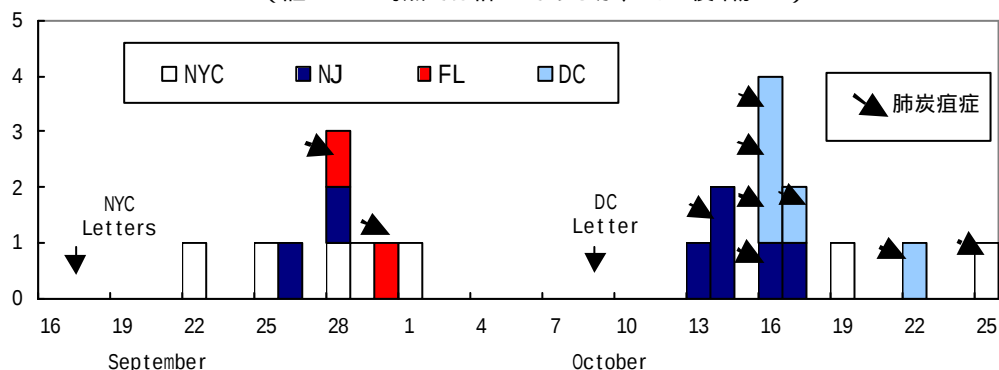
* NJの郵便物集配センター郵便仕分け係の54才男性（住居デラウェア）、10月13日左手背部に無痛の傷発生。傷は数mmの赤い丘疹で始まり数日以内に鱗状かさぶた形成。浮腫や乾燥痂皮、リンパ腺炎なし。炭疽菌毒素の防御抗原（PA）に対する抗体をEIAで認めた。（註3）

* 先に炭疽症発生があった郵便局に勤務する43才女性、10月15日熱発、頭痛、悪寒、息切れをおこす。Levofloxacin治療を受けるも症状進行し10月18日入院。胸部透視で右肺門浸潤、胸膜腔小滲出。多剤療法が開始され ciprofloxacin 追加、しかし翌日 azithromycin に変更さる。入院時、高熱頻脈。WBC 高値11,000、杆状核球14%。10月19日CTスキャン：右胸膜滲出、肺門強陰影、縦隔洞リンパ腺炎。患者は2度の胸膜穿刺で血性漿液を排出、気管支鏡で重度の気管支浮腫を観察。胸膜腔液、気管支生検いずれもIHC染色で炭疽菌陽性。

* 10月17日51才女性前額に赤い大きな吹き出物。翌18日傷は拡大、痛み発生、膿はなく黄色の液体少量出る。医院訪問し、頸部、側耳リンパ腺炎を認め、ciprofloxacin治療を受けた。丘疹は進行し潰瘍化する。10月22日救急病院に行き蜂窩織炎の診断で入院。入院時平熱、状態正常、右顔、眼瞼の腫れ、右前頸部リンパ腺腫脹。皮膚炭疽症と考えられ ciprofloxacin 静脈内投与開始。10月24日潰瘍を生

(3 ページに続く)

図1 バイオテロ関連炭疽症患者数 - 発症日および勤務地別、9月16日～10月25日
(註：この時点では計21であるが、その後増加2)



(2 ページから続く)

検。PCR、IHCで炭疽菌陽性。10月27日容態好転し ciprofloxacin の経口投与に移り退院。患者は帳簿係りで家でも職場でも、白粉入り手紙を受けたことなしと。またこの数カ月他の郵便局を訪れていない。

コロンビア特別区 (DC)

DC、Maryland、Virginiaでの現在までの調査で、DCの一つの郵便局勤務者から、4例の肺炭疽症を出している。

* DCのその郵便局から、政府機関に配達された手紙を取り扱った、59才の仕分け係が肺炭疽に罹患した。患者は救急部を10月24日訪ね、熱38℃、発汗、筋痛、胸部不穏、咳、悪心、嘔吐、下痢、腹痛を訴えた。胸部透視は始め正常と思われたが、後になり縦隔洞拡張を認めた。CTスキャン：縦隔洞リンパ腺炎、出血性縦隔洞炎、両側性胸膜腔小滲出、心嚢小滲出。血液培養で炭疽菌陽性。患者はciprofloxacin、rifampin、penicillinで治療中。

フロリダ (FL)

今迄の調査で、肺炭疽症2例を確認。先週から新患者なし。

《肺炭疽症、皮膚炭疽症の臨床症状》

肺炭疽症 (図2)

今日までにCDCはバイオテロ関連の肺炭疽症10例(疑似も含め)を認定している。郵便局勤務者が多く(6)、他に会社の郵便係り(2)、またはジャーナリスト(1)で、それぞれ炭疽菌芽胞入り手紙を仕分けたり、受け取ったりしたと考えられている。肺炭疽症になった病院勤務者(1)は郵便係りではなかったが、恐らく手紙を他部署に運んだと思われる。彼女の住居および勤務場所の検査結果は炭疽菌陰性であったが、さらに継続中。

肺炭疽症患者10例の平均年齢は56才(43~73)；男性7例。暴露と発症までの潜伏期は7日(5~11日/7例)。

初期症状：熱(9)、発汗(6)、重篤感(8)、空咳(9、うち血痰1)、胸部不快感または胸痛(8)、腹痛、悪心嘔吐(5)、息切れ(7)、頭痛(5)、筋肉痛(4)、咽頭痛(2)。

初期検査成績：白血球数は正常かやや高め(7.5~13.3 x 10³)；ただし中性多核または杆状核球

の比率は上昇。発症時に、白血球数が低値またはリンパ球増多を示した患者はいない。胸部レ線は全員異常。ただし2例は最初正常か、と思われた。CTスキャンを行った8例全てに縦隔洞の変化を認めた：縦隔洞の拡張、気管周囲陰影、肺門部陰影、縦隔洞リンパ腺炎。縦隔洞の拡張は微妙で専門家の注意深い読影が望まれる。胸膜液滲出は7患者にみられ、胸部レ線像で縦隔洞の変化がなく、CTスキャンも実施しなかった2例にも出現した。胸膜滲出液はしばしば血性、持続的で、繰り返し穿刺か胸管挿入を要す。肺浸潤が4名にあり、3例は多葉性。血液培養で7例に炭疽菌陽性、特に薬物投与前の全例陽性。培養陰性患者の診断：気管か胸膜生検組織のIHC染色、菌陰性だった病材を用いてPCR、または防御抗原(PA、註3)に対するIgG抗体の4倍以上の上昇、によって決定。

今日の時点で、肺炭疽症10例のうち6例は生存。異常を早期に気付いた程生存率高く、2例は退院している。肺炭疽症では、暴露の可能性があったとしても、早期の症状に素早く気付くことが肝要。

皮膚炭疽症 (図3)

今回の事件で確認された皮膚炭疽症は11例。彼等は、郵便配達か郵便仕分け(4)、メディア関係(6)、事務職(1)。皮膚炭疽症の平均潜伏期は5日(1~10日)、手紙の消印から、また問題視された手紙に触れた日などからの推定。

感染創は前腕、頸部、胸部、指に生ず(2例)。傷は無痛、しかしヒリヒリ感や化膿を伴う。診断は生検か培養による。

註3：炭疽菌はpoly-D-glutamylからなるポリペプチド莢膜を持つことで他の菌と変っているが、さらに、その他の病原因子として菌体外毒素も産生する。炭疽菌毒素(詳細不明な点あり)は抗原的に異なる3成分から成る：浮腫因子(EF)、防御抗原(PA)、致死因子(LF)。構成的には他の幾つかの細菌毒素と同様に「A-B毒素」であって、炭疽菌の場合は、PAがB-subunitに相当して細胞レセプター結合単位、EFとLFは両者ともA-subunitに相当して活性単位である。PAに対する抗体(anti-PA=anti-B)があるとEFもLFも活性を現わせず、結果として病原性を防御したことになる。そのためPAをProtective Antigen防御抗原と称している。(5 ページに続く)

図2. 肺炭疽症が疑われる患者の臨床診断

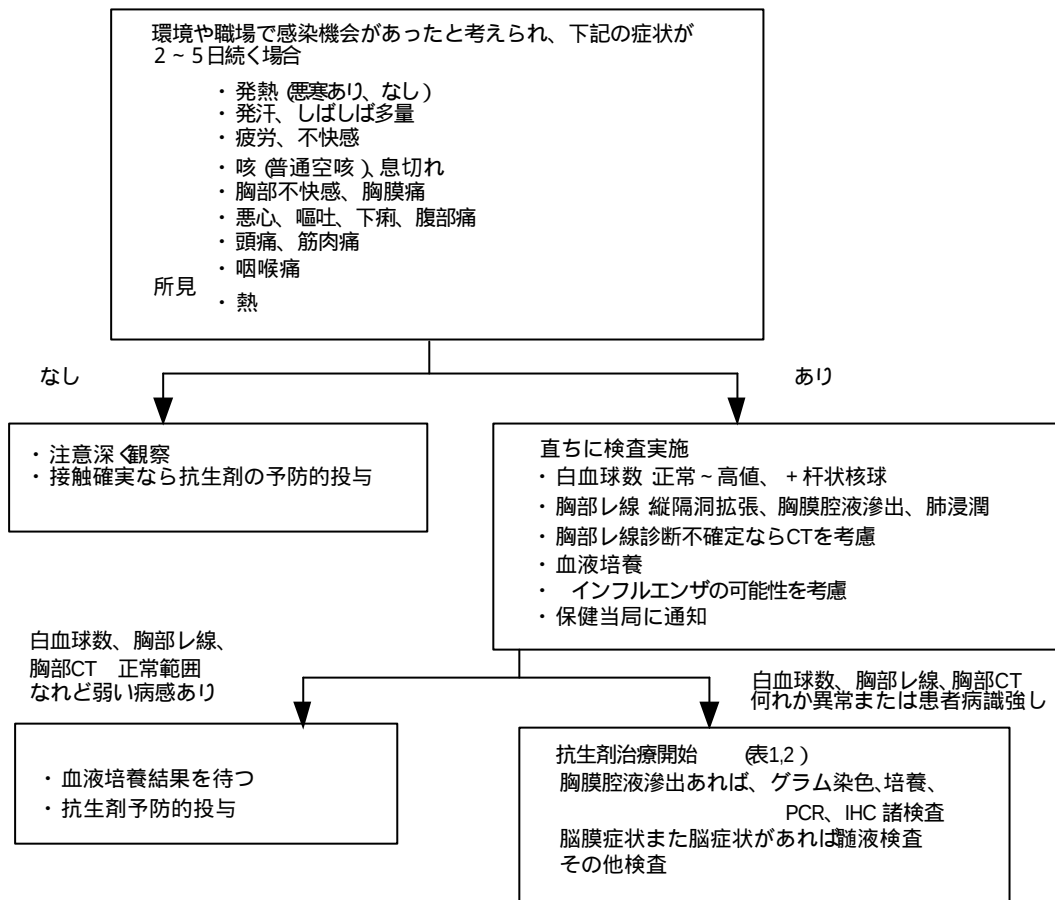
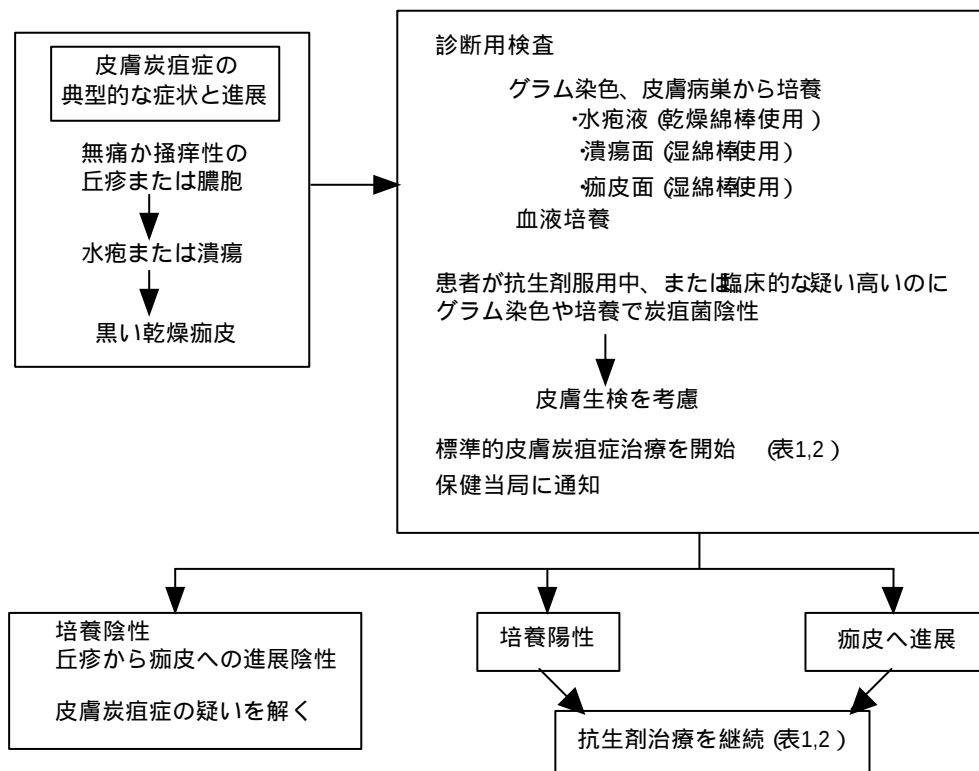


図3. 皮膚炭疽症が疑われる患者の臨床診断



(3 ページから続く)

編集ノート

前報(11/26)以来、新しく6例の炭疽症が報告された。3例は前報例と同じ勤務場所での暴露による。第4例は、数名の患者を出した郵便局、を經由して届けられた手紙、を扱った郵便係りである。第5、6の2例は今までの炭疽症例や、それらと関係ある場所などと疫学的関連性がみられない。このことは炭疽菌への暴露は、汚染郵便物やまたそれらの通過経路など、郵便サービス以外の方法で起り得ることを示唆している。これら新しい炭疽患者についての公衆衛生の対応は、現在進行中の疫学調査、刑事捜査に沿って進展するであろう。

ばら撒きが繰り返えし行われている。公衆衛生専門家は、今迄と違った人々の間から感染者が発生することも考え、厳重警戒すべきである。行政と保健当局間には即時的な情報交換が緊要である。9月11日以来、州および地方保健局は粉末入り手紙、怪しい小包み、なにかの散布法、などのバイオテロの潜在恐怖の報告に対応してきた。40の州および準州の保健担当者が、9月11日から10月17日の間対応した件数：保健局で受けた報告7,000件、電話による解答求め約4,800件、怪しい物品として衛生検査に至った報告1,050件(CDCによる電話調査に返った解答の集約、CDC未発表データ)。比較として1996~2000年に連邦当局に届いた、炭疽菌を恐れての報告件数は年180を超えていない(FBI未発表データ)。このようにバイオテロ関連炭疽症は4地域だけに限ったのであるが、保健局は全国に亘って、公衆の関心事、バイオテロいたずら、脅迫などに対応している状態である。

CDCは州、地方保健局および合衆国郵政公社と共に、対肺炭疽症の抗菌予防措置を受ける対象者選定のための統一規準作りを行っている。現段階の努力は、郵便取り扱い施設における炭疽菌のエロゾル化発生条件の検討、また炭疽菌芽胞で汚染した環境の感染危険度の判定、に注がれている。職場にお

ける炭疽菌芽胞汚染に関わる安全度は、汚染施設の清浄化の度合いによって決められねばならない。現行の抗菌予防措置の勧奨は、主に肺炭疽症予防に向けられているが、CDCは皮膚炭疽症予防も重視している。

決められた抗生剤と治療期間からなる暴露後予防法は、肺炭疽の発症を予防出来る。上院議員事務所に送られた、例の汚染郵便の場合、開封場所にいた人々と事件の第一対応者に抗生剤の予防投与が実施された。そして今日迄一人も、最大に被爆した人々からも患者が出ていない。国務省郵便取り扱い係にも抗菌剤予防が勧められたが、彼は症状が出る迄治療を始めなかった。公衆衛生活動の中に、暴露者に予防措置を直ちに始めさせる、さらに丸60日間の服用を守るよう仕向ける、などを含む必要がある。

抗生剤感受性試験成績が出る以前の、既存の規準では予防抗生剤としてはciprofloxacinを勧めていた。バイオテロで分離した菌株はciprofloxacin、doxycyclineおよび他の数種の抗生剤に感受性である。抗生剤は、効果性、薬剤耐性、副反応、費用を考慮して選ばれる。炭疽菌に対する効果でciprofloxacinとdoxycyclineの間に優劣はない。どのような抗生剤でも、広範な使用は耐性獲得を助長する。多くの病原菌は既にtetracycline系、例えばdoxycyclineに耐性がある。しかしそれらの菌でもfluoroquinoloneへの耐性はまだ生じていない。感染機会を持った人々における、doxycyclineの感染予防使用は適切であり、他の感染症に対するfluoroquinoloneの効果性を保存することになる。いずれにせよ、個々の患者における抗生剤の選択は、副作用情報、反応歴、臨床判断を基にすべきである。

CDCと州および地方公衆衛生部局に所属の疫学、検査、その他諸専門家は、引き続きバイオテロの調査探索を続ける。バイオテロ関連炭疽症患者はまだ発生しそうだし、新しい危険対象群も現れそうである。このような動きの原因が除かれるまで、公衆衛生専門家や臨床医は炭疽症に警戒を続けなければならない。

Update: Investigation of Anthrax Associated with Intentional Exposure and Interim Public Health Guidelines, October 2001

[Morbidity and Mortality Weekly Report, October 19, 2001/ vol. 50/ no. 41, 889-]
より Box 1 のみ抜粋

Box 1. Clinical forms of anthrax

炭疽症の臨床像

下記炭疽症の臨床所見は成人での経験に基づく。幼児での炭疽症の臨床像は詳らかでない。

肺炭疽症.

肺炭疽症は、ウイルス性呼吸器症に似た短い前駆症状で始まり、レ線上で縦隔洞の拡張を伴う低酸素症や呼吸困難症状が続く。肺炭疽症は炭疽症中最も死亡率高く、8,000-50,000 の炭疽菌芽胞の吸い込みで起こる。ヒトにおける肺炭疽症の潜伏期は、通常 1-7 日であるが、60 日にも成り得る。宿主の状態、暴露量、予防薬などで潜伏期が変動する。初期症状は微熱、筋痛、不快感であって時に呼吸器障害やショックが起こり、髄膜炎もしばしば伴う。適切な抗生剤の使用やあらゆる延命策をもってしても、肺炭疽症の症例死亡率は極めて高い。

皮膚炭疽症.

皮膚炭疽症は特徴的な皮膚症状を呈し、丘疹から水疱段階を経て陥没した黒色痂皮を形成する。

潜伏期は 1-12 日。傷は普通無痛であるが、患者は熱感、不快感、頭痛、所属リンパ腺炎を現す。皮膚炭疽症の疾患死亡率は抗生剤治療なしで 20%、治療により<1%となる。

消化管炭疽症

消化管炭疽症の特徴は、重篤な腹痛とそれに続く発熱および敗血症である。この型は通常、汚染肉を生か加熱不足の状態で食した時、1-7 日の潜伏期で発症する。口腔咽喉型と腸管型の記載がある。咽喉型では通常、舌根部のびらん、嚥下困難、発熱、所属リンパ腺炎を特徴とする。下腹部の炎症は典型的に悪心、食欲消失、発熱を生じ、それに腹痛、吐血、血性下痢便が続く。疾患死亡率は 25-60%と考えられる。早期の抗生剤投与による、疾患死亡率への効果はまだ詳らかでない。

**Update: Investigation of Bioterrorism-Related Anthrax and Interim Guidelines
for Exposure Management and Antimicrobial Therapy, October 2001**
[Morbidity and Mortality Weekly Report, October 26, 2001/ vol. 50/ no. 42, 909-]
より表1、2 を抜粋

表1. 肺炭疽症の治療指針（バイオテロによる患者のため）(1) (2)

対象	最初の治療（静脈注射）(3) (4)	期間
成人	Ciprofloxacin 400 mg 12時間おき (1) または Doxycycline 100 mg 12時間おき (5) および 他の抗生剤 1または 2 剤併用 (4)	最初は静注。臨床状態持ち直せば経口に切り替え Ciprofloxacin 500 mg 経口 2回/日 または Doxycycline 100 mg 経口 2回/日 60日間 継続（静注+経口）(6)
小児	Ciprofloxacin 10-15 mg/Kg 12時間おき (7) (8) または Doxycycline: (5) (9) >8才で >45Kg: 100 mgを12時間おき >8才で 45Kg: 2.2 mg/Kgを12時間おき 8才: 2.2 mg/Kgを12時間おき および 他の抗生剤 1または 2 剤併用 (4)	最初は静注。臨床状態持ち直せば経口に切り替え Ciprofloxacin 10-15 mg/Kg 12時間おき 経口 (8) または Doxycycline: (9) >8才で >45Kg: 100 mg経口 2回/日 >8才で 45Kg: 2.2 mg/Kg経口 2回/日 8才: 2.2 mg/Kg経口 2回/日 60日間 継続（静注+経口）(6)
妊婦 (10)	普通成人用法に同じ（抗生剤による副作用より感染による死亡率を重大視）	最初は静注。臨床状態持ち直せば経口に切り替え。経口投与法は普通成人に同じ
免疫不全	普通成人、小児に同じ	普通成人、小児に同じ

- (1) 消化管型および口腔咽喉型炭疽症の治療も肺炭疽症に準ず。
- (2) Ciprofloxacin、Doxycyclineは肺炭疽症の第一選択薬剤。
- (3) 重症浮腫に、また髄膜炎にはステロイド併用が考えられる（他の細菌性髄膜炎の経験から）。
- (4) 他薬剤: rifampin、vancomycin、penicillin、ampicillin、chloramphenicol、imipenem、clindamycin、clarithromycin。炭疽菌の、既存または誘導産生beta-lactamaseを考慮し、penicillin、ampicillinは単独使用しない。感染症専門家の意見聴取のこと。
- (5) 髄膜炎が疑われる時は、CNSに浸透し難いdoxycyclineは不适当。
- (6) 散布芽胞はエロゾールになって相当長く滞留しているので、抗生剤投与は60日続ける。
- (7) Ciprofloxacinの静注が出来ない時は経口でもよい。これは消化管からの吸収がよく分解も受けない。経口投与による血清濃度は1-2時間後最高に達する（嘔吐、閉塞などがないとき）。
- (8) 小児でのciprofloxacinの投与量は1日1gを超えないこと。
- (9) アメリカ小児科学会は幼若児の重症感染症の治療にはtetracycline系を薦めている。
- (10) 妊娠中はtetracycline系は薦められないが、生命に関する時は適応になる。歯や骨に起こる副作用は容量次第であり、doxycyclineは妊娠6ヵ月までなら短期間（7-14日）使用出来る。

表2. 皮膚炭疽症の治療指針 (1) (バイオテロによる患者のため)

対象	最初の治療 (経口) (2)	期間
成人 (1)	Ciprofloxacin 500 mg 2回/日 または Doxycycline 100 mg 2回/日	60日間 (3)
小児 (1)	Ciprofloxacin 10-15 mg/Kg 12時間おき (1日1gを超えないこと) (2) または Doxycycline : (4) >8才で >45Kg : 100 mgを12時間おき >8才で 45Kg : 2.2 mg/Kgを12時間おき 8才 : 2.2 mg/Kgを12時間おき	60日間 (3)
妊婦 (1) (5)	Ciprofloxacin 500 mg 経口 2回/日 または Doxycycline 100 mg 経口 2回/日	60日間 (3)
免疫不全 (1)	普通成人、小児に同じ	60日間 (3)

- (1) 皮膚炭疽症であっても、全身症状や重度浮腫を伴うとき、または頭部や頸部の傷の際は静脈投与が必要であり、多剤療법이薦められる。
- (2) Ciprofloxacinまたはdoxycyclineを第一選択剤とすべきである。Amoxicillin 500 mg 経口3回/日(成人用)または80 mg/Kg/日 を8時間毎に分服(小児用)、は症状改善後の最終治療法の一選択。経口amoxicillin服用量は、最小抑制濃度に達するに足る量を基準とすべきである。
- (3) 先の規準では皮膚炭疽症の治療は7-10日間を薦めていたが、今回のように炭疽菌がエロゾール化していると考え、60日を薦める。
- (4) アメリカ小児科学会は幼若児の重症感染症の治療にはtetracycline系を薦めている。
- (5) 妊娠中はtetracycline系は薦められないが、生命に関する時は適応になる。歯や骨に起こる副作用は容量次第であり、doxycyclineは妊娠6ヵ月までなら短期間(7-14日)使用出来る。

編集後記

たとえ対岸であっても現実の「バイオテロ」は驚愕です。認識していることと、現実の対応とのギャップはすごく大きいでしょう。現実を知らなければ、と云う意味でこの度の深刻な「感染症」を取り上げました。

米国防省だけでなくCDCも、生物・化学テロリズムに対応策を構築しています。CDCは対抗手段を練る委員会を作り、昨年4月下記の「防備と応戦」なる勧告書を発表しています。本研究会ホームページに添付しました。

Biological and Chemical Terrorism: Strategic Plan for Preparedness and Response,
MMWR Recommendations and Reports, Apr.21, 2000/v.49/n.RR-4

編集委員：万年和明、大友信也

ホームページ： <http://www.oita-med.ac.jp/infectnet/index.html>