

3 米国における炭疽症最新情報

五味 晴美

日本医師会 総合施策研究機構

Latest Information on Anthrax in the United States

Harumi GOMI

Japan Medical Association Research Institute

はじめに

約1年前まで米国で内科および感染症科の臨床医として勤務していた当時の経験と新しい情報とを交え、米国の炭疽症の最新情報という観点から①肺炭疽症の1死亡例の詳細、②臨床症状、③診断方法、④治療、⑤患者ケア上の注意(プレコーション)の5つの点について述べたい。

1 肺炭疽症の死亡例

表1にワシントンDCでの1死亡例の時間的経緯を示す¹⁾。患者は47歳の男性で郵便局員であり、既往に喘息があった。10月16日にまず腹痛そしてかぜの症状が起こり、10月20日には失神の発作があった。10月21日の深夜に腹痛が悪化し、ER(emergency room)を受診した。吐き気、嘔吐、めまいの訴えがあったが、胸痛や、呼吸苦、咳などの呼吸器の症状は無かった。血圧82/59 mmHg、心拍数95/分、呼吸数18/分、血液酸素飽和度99%、そして体温が36.2℃で、身体所見上発汗して弱々しく見えたが、特に著変は無かった。血液検査では白血球13,300/mm³、好中球78%そして特徴的にヘモグロビンが17.1g/dlとかなり上がっていた。しかし、電解質・腎機能は正常で

あり、また身体所見も特に問題は無く、胸部X線写真も正常と最初の医師は判断した。患者はIV液、吐き気止め、H₂ blockerを与えられてERから退院した。

21日、患者は仕事に行ったが、呼吸苦及び発汗があった。ERから退院してから27時間以内の22日、本人がトイレで転倒あるいは失神しているのを妻が発見し、再びERに救急車で運び込まれた。この時の身体所見は非常にトキシックで発汗が非常にみられ、血圧76/48 mmHg、心拍数152/分、呼吸数32/分、血液酸素飽和度90%、そして体温が35.6℃であった。ところが肺音の方はクリアで、腹部は柔らかく、膨満は無かった。ヘモグロビンは最初に来たとき(10月21日)は17.1g/dl、2回目(10月21日)は20.8g/dlと上がっており、さらに2回目にERに来てから4時間後に計ったとき、14.8g/dlと下がったのはおそらく輸液を与えられたためと考えられる。好中球は78%であった。凝固系は特に問題無かったが、2回目にERに来てから4時間後にはPTT(partial thromboplastin time)が96秒に上がった。腎機能については最初(10月20日)は正常だったが、クレアチニン濃度が2回目(10月21日)は2.8 mg/dl、4時間後には1.9 mg/dlと上昇していた。肝機能は

Reprint requests to: Harumi GOMI
Japan Medical Association Research Institute
2-28-16 Honkomagome,
Bunkyo 113-8621 Japan

別刷請求先: 〒113-8621 文京区本駒込2-28-16
日本医師会総合政策研究機構 五味晴美

表1 ワシントン DCでの1死亡例

47歳男性, 郵便局員, 既往歴に喘息	
10月16日	腹痛, カゼ様症状
10月20日	失神発作
10月21日 午前2:00	腹痛悪化し, ER受診 主訴 吐き気, 嘔吐, めまい 所見 発汗し, 弱々しいが, 著変なし. 血圧 82/59 mmHg, 心拍数 95 /分, 呼吸数 18 /分, 血液酸素飽和度 99%, 体温 36.2°C 検査値 白血球数 13,300 /mm ³ , 好中球 78%, ヘモグロビン 17.1 g/dl, PTT 39.9 秒, クレアチニン濃度 1.2 mg/dl 処置 IV液, 吐き気止め, H2 Blocker を投与し, 退院させた.
昼間	呼吸苦, 発汗
10月22日 午前5:30	トイレで転倒(失神?). ERに運び込まれた. 所見 発汗し, 容態は非常に悪い. 肺はクリアで, 腹部は軟らかく, 膨満なし. 血圧 76/48 mmHg, 心拍数 152 /分, 呼吸数 32 /分, 血液酸素飽和度 90%, 体温 35.6°C 検査値 白血球数 31,200 /mm ³ , 好中球 78 %, ヘモグロビン 20.8 g/dl, PTT 39.9 秒, クレアチニン濃度 2.8 mg/dl
4時間後	呼吸, 循環動態が急激に悪化. 所見 胸部X線写真で縦隔拡大, 胸水貯留, 腹部硬化, 腹水貯留. ヘモグロビン 14.8 g/dl, PTT 96.0 秒, クレアチニン濃度 1.9 mg/dl
数時間後	処置 気管内挿管, 昇圧剤投与, 抗菌薬投与. 死亡

(文献¹⁾を引用. 文献³⁾も参照.)

両方とも正常範囲内に留まっていた。その他は特に問題はなかった。胸部X線写真では縦隔が拡大している像がはっきりと見受けられ、縦隔炎を合併し始めたと考えられた。その数時間後の写真では、さらに右側に浸潤影が進んできていた。呼吸、循環状態が悪化し、気管内挿管そして昇圧剤であるドーパミンそしてノルエピネフリンなどが必要になった。腹部も最初は問題無かったが、硬化し始めた。そのため、造影剤無しで頭部、胸部、腹部そして骨盤内のCTを撮った。かなりの量の胸水が貯留していた。腹水も貯留しており、腸管の壁にガスが溜まっているのが見受けられた。胆管にもガスが溜まっており、ここにもかなりの量の腹

水が貯留しているのが見られた。

この時点でERの医師も炭疽であることをかなり疑い、シプロフロキサシン、ペニシリン、リファンピンの3剤を投与したが、数時間後に患者は亡くなった。米国ではリファンピンは静脈注射が可能であり、この場合も静脈注射で投与された。抗菌薬投与前の血液培養から特徴的な炭疽菌の像が見られ、非常に早い勢いで増殖した。

この患者から出た炭疽も含めて、米国で発見された11株の炭疽菌の感受性の試験が行われた。最も米国政府が気にしていたペニシリンについては感受性と報告された。実際に使用されたシプロフロキサシンもMIC (minimum inhibitory con-

表2 米国でみられた10例の肺炭疽症とインフルエンザの症状の違い

症 状	肺炭疽症	インフルエンザ
体温の上昇	7/10	68～77%
発熱あるいは悪寒	10/10	83～90%
倦怠感、疲れ	10/10	75～94%
咳(軽度あるいは乾性)	9/10	84～93%
呼吸苦・呼吸困難	8/10	6%
胸部不快感、胸膜性痛	6/10	35%
頭 痛	5/10	84～91%
筋肉痛	5/10	67～94%
咽頭痛	2/10	64～84%
鼻 水	1/10	79%
吐き気、嘔吐	8/10	12%
腹 痛	3/10	22%

(下線部分は両者間で差が顕著である。文献²⁾より引用。)

centration)が $0.06\mu\text{g/ml}$ 以下で感受性があった。マクロライド系にはエリスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシンがあるが、クラリスロマイシン以外は感受性があまり無いと報告された。今回併用された、リファンピン、クリンダマイシン、バンコマイシンそしてクロラムフェニコール、これらは全て感受性があった。第3世代のセフェム系であるセフトリアキソンはMICが $16\sim 32\mu\text{g/ml}$ でintermediateあるいは耐性と報告されており、注意が必要である。この理由として炭疽菌が β ラクタマーゼを産生しているためと考えられており、セフェム系は炭疽菌には使用すべきでないとして報告に明記されている。

2 臨床症状

炭疽の臨床症状は皮膚、肺、咽頭および消化器の大きく3つに分かれる。

皮膚炭疽は大抵痛みのない、あるいは痒みを伴う発疹で発症する。発症後5日目頃に潰瘍あるいは水疱等を形成する。さらに進むと壊死の組織が見え、黒っぽい像が見えて来る。炭疽と呼ばれる所以である。発症後10日目頃にはさらに少し乾いたような状態になる。

肺炭疽を英語ではinhalational anthraxといい、

病態生理を正確に表そうとすると、日本語では肺炭疽というよりは吸引炭疽と訳した方がより正確になる。表2にCDC (Centers for Disease Control and Prevention)がMMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report)の2001年11月9日号で発表した、肺炭疽とインフルエンザの症状の違いを示す²⁾。肺炭疽の最初の症状はインフルエンザの症状と非常に酷似しており、発症早期ではその鑑別が非常に難しいという問題があるためにこのような比較がなされた。今回の米国で確定診断のついた10症例³⁾では、表2上にある、体温の上昇あるいは発熱・悪寒等がかなりの頻度でみられる。これはインフルエンザとも共通する。倦怠感、疲れ、咳、呼吸苦・呼吸困難などもかなりの頻度でみられる。インフルエンザでは、呼吸苦・呼吸困難はかなり少ない。そして胸部不快感、胸膜性の痛み、そして頭痛、筋肉痛、咽頭痛等があり、特に特徴として、CDCが今回強調していたのは、肺炭疽の場合はインフルエンザの場合と比較して、鼻水が非常に少ないということである。もう一つの特徴はこの米国で発見された炭疽の場合は特に消化器症状を伴う人が非常に高頻度でみられたことである。

3 診断方法

診断方法は大きく分けて次の5種類になる。

- ・皮膚病変の水疱などのグラム染色、培養
- ・血液、脳脊髄液の培養およびグラム染色(培養を抗菌薬投与前に採取)
- ・胸水、腹水などの培養
- ・PCR (polymerase chain reaction)
- ・血清抗体価(あくまでも補助として使用)

皮膚炭疽の場合は、その皮膚そのものを検体として出すことが重要で、水疱などの皮膚病変がある場合は、その水疱を注射器で抜き取って、グラム染色そして培養あるいはPCR等に回すべきである。

肺炭疽のような全身症状を伴う場合は血液、あるいは髄膜症状の意識障害がある場合は脳脊髄液のグラム染色そして培養を抗菌薬の投与前に行うことが重要である。抗菌薬を投与した場合は、

表3 肺炭疽症および咽頭、消化器炭疽症の治療薬

カテゴリー	初期治療薬および用量	投 与 期 間
成人 (妊婦, 免疫不全のある患者を含む)	シプロフロキサシン静注 ・400 mgを1日2回 または, ドキシサイクリン静注 ・100 mgを1日2回 に加えて, そのほか1~2剤の併用が望ましい.	合計60日間 初期段階では, 静脈注射で治療し, 臨床的に回復すれば, 経口薬にかえ, 60日間治療する. シプロフロキサシン経口 ・500 mgを1日2回 または, ドキシサイクリン経口 ・100 mgを1日2回
子ども	シプロフロキサシン静注 ・1回量10~15 mg/kgを1日2回 (1日総量20~30 mg/kg) 1日総量1gを超えないこと. または, ドキシサイクリン静注 ・8歳以上, 体重45 kg以上では, 100 mgを1日2回 ・それ以外の子どもでは, 1回量2.2 mg/kgを1日2回 (1日総量4.4 mg/kg) に加えて, そのほか1~2剤の併用が望ましい.	合計60日間 初期段階では, 静脈注射で治療し, 臨床的に回復すれば, 経口薬にかえ, 60日間治療する. シプロフロキサシン経口 ・1回量10~15 mg/kgを1日2回 (1日総量20~30 mg/kg) 1日総量1gを超えないこと. または, ドキシサイクリン経口 ・8歳以上体重, 45 kg以上では, 100 mgを1日2回 ・それ以外の子どもでは, 1回量2.2 mg/kgを1日2回

(文献⁴⁾⁵⁾を引用.)

false negative の確率が上がるため, 抗菌薬投与前に採取することが非常に重要になる. 最初に述べた患者のように胸水, 腹水などを伴う場合はこれらの培養そしてPCR等も有効になると考えられる. 血清抗体価はあくまでも補助として使用するようにと CDC は述べている.

4 治療

表3に10月26日付でCDCが今回のバイオテロリズムという状況下で発表したガイドラインのまとめを示す⁴⁾⁵⁾. 妊婦そして免疫不全を伴う患者も全部含めて, 成人の場合, 第一選択薬はシプロフロキサシンあるいはドキシサイクリンである. 日本では, ドキシサイクリンは静脈注射には使用されず, 経口薬のみで使用可能である.

シプロフロキサシンが公式に第一選択薬として選ばれた理由は以下の3点である.

- ・約20年から30年くらい前にソ連で事故が起こった時に, 発見された炭疽菌がペニシリン及びテトラサイクリンに耐性があった.
- ・米国で発見された11株の炭疽菌は全てペニシリンに感受性があったが, 炭疽菌には β ラクタマーゼ産生の懸念があるためにペニシリンを単剤で第一選択薬として使用することは勧められていない.
- ・シプロフロキサシンだけが動物実験が終わっている一方, 他のキノロン系は *in vitro* では感受性があることが分かっているが, 動物実験およびヒトへの臨床実験などは行われていない.

さらに肺炭疽の場合, 最初の症例のような重症

の場合はこのシプロフロキサシンあるいはドキシサイクリンに1から2剤併用するように推奨されている。2から3剤併用すること、という根拠は現在のところ、臨床的なデータあるいは科学的な根拠は無い。併用できる薬については、ペニシリン、アンピシリンは第一選択薬として単剤では使用することは推奨されていないが、併用であるならば使用可能である。その他、リファンピン、バンコマイシン、クロラムフェニコール、イミペネム、クリンダマイシン、クラリスロマイシンが挙げられる。注意しないといけないのは、セファロスポリン系は耐性のために使用出来ないということである。クリンダマイシンは少し無難であるが、かなり強力に推奨する専門家が米国にいる。クリンダマイシンが30Sのリボゾームの蛋白合成を阻害するため、毒素産生を抑制するのではないかという理論があるためである。第一選択薬としてシプロフロキサシン+ペニシリン+リファンピンあるいは第一選択薬としてシプロフロキサシン+リファンピン+クリンダマイシン、のような併用例が可能になる。

総投与期間は60日間と言われている。芽胞がいわゆる体内で発芽するまでの期間が早いものでは1週間くらい、遅いものでは60日間くらいまで可能性があるというがこの理由である。肺炭疽でも、もしも生存した場合は、最初に静脈注射を使っても後から経口薬に変えてもよい。

表3下に子どもの場合の抗菌薬投与量を示す。本来はニューキノロン系というのは子どもには使用しないようにという注意書きが必ずついている薬の一つであるが、今回はニューキノロン系あるいはドキシサイクリンを使用するとガイドラインではなっている。

この理由は以下の2つである。

今回のバイオテロリズムという状況の下では、その生死を分ける。

・実際子どもの方にもニューキノロン系は使われてきたという事実があった。

米国内の子どもの場合のシプロフロキサシンの場合は10～15mg/kgを12時間ごとに、1日総量が20～30mg/kg、あるいはドキシサイクリン

の場合は年齢と体重で用量を設定しており、8歳以上かつ体重45kg以上の場合は成人と同じ量を、それ以外の子どもの場合は全て2.2mg/kgを12時間ごと、従って1日総量は4.4mg/kgと推奨されている。

イミペネムは副作用に痙攣があるため、髄膜炎あるいは髄膜症状を伴うような患者がいたら少し注意して使用することが必要と思われる。上記した用量は全て腎機能が正常なヒトの用量であるため、腎機能に合わせて用量を調節する必要がある。例えばシプロフロキサシンの用量はクレアチニンクリアランスによって調節する。クレアチニンクリアランスが50ml/分以上あるいは10から50ml/分の間は400mgを12時間ごとに、10以下の場合は400mgを24時間ごと投与する。ドキシサイクリンは腎機能によらず、まったく同じ量、つまり100mgを12時間ごとに投与する。

皮膚炭疽の場合はこのバイオテロリズムが起こる以前に書かれたテキストブックや文献では治療期間は7日あるいは10日前後のものが多いが、今回のバイオテロリズムという特殊な状況で、しかも肺炭疽の予防も兼ねるために、皮膚でも治療期間は60日間と推奨されている。使用すべき抗菌薬として、成人の場合はやはりシプロフロキサシン、経口薬の場合、400mgではなく、500mgを1日2回、またはドキシサイクリンは同じで、100mgを1日2回と推奨されている。子どもの場合はまったく同じ量でシプロフロキサシン10～15mg/kgを1日2回、ドキシサイクリンを年齢と体重で分け、先程と同じ用量である。

この炭疽菌のバイオテロリズムのような場合は、いかに速く診断するかということも大事であるが、いかに予防するかということも大事である。米国政府は肺炭疽の予防の投与方法というガイドラインも出している。

肺炭疽の予防投与の適用があるのは、炭疽菌あるいは、炭疽菌含有物に曝露した者あるいは曝露した可能性がある者である。曝露とは直接に接触あるいは吸引あるいは汚染された飲食物を摂取したような場合を指す。米国政府は実際に曝露した患者をスクリーニングの目的で鼻腔の中を綿棒で

擦過して培養しているが、あきらかな曝露があった場合は、この鼻腔の培養結果によらず、肺炭疽の予防投与を60日間継続するよう指示している。これは鼻腔の培養の特異度および感受性に問題があり、その鼻腔の培養結果が陰性でも、曝露しなかったということを完全に証明できないためである。

5 患者ケア上の注意（プレコーション）

このバイオテロリズムの問題が起こる以前から、CDCが推奨していた院内感染防止のための各種予防では、炭疽の患者は肺・皮膚ともにスタンダードプレコーション（標準予防対策）が適用になる。隔離の必要は無く、普通の病棟や大部屋に入院しても全く問題は無い。注意すべきことは、炭疽の患者を診察する前後に必ず手洗いをすること、そしてその患者の血液あるいは尿その他など、体液と呼ばれるものに直接接触する場合、あるいは皮膚の病変があり、滲出物があるような場合は素手ではなく、必ず手袋を着用して患者をケアすることである。

文 献

- 1) Quintiliani R Jr and Quintiliani R: Fatal case of inhalational anthrax mimicking intra-abdominal sepsis. *Conn Med* 66: 261-267 2002.
 - 2) Centers for Disease Control and Prevention: Notice to Readers: Considerations for distinguishing influenza-like illness from inhalational anthrax. *Morb Mortal Wkly Rep* 50: 984-986 2001.
 - 3) Jernigan JA, Stephens DS, Ashford DA, Omenaca C, Topiel MS, Galbraith M, Tapper M, Fisk TL, Zaki S, Popovic T, Meyer RF, Quinn CP, Harper SA, Fridkin SK, Sejvar JJ, Shepard CW, McConnell M, Guarner J, Shieh WJ, Malecki JM, Gerberding JL, Hughes JM and Perkins BA: Anthrax Bioterrorism Investigation Team: Bioterrorism-related inhalational anthrax: the first 10 cases reported in the United States. *Emerg Infect Dis* 7: 933-944 2001.
 - 4) Centers for Disease Control and Prevention: Update: Investigation of bioterrorism-related anthrax and interim guidelines for exposure management and antimicrobial therapy, October 2001. *Morb Mortal Wkly Rep* 50: 909-919 2001.
 - 5) Bartlett JG, Inglesby TV, and Borio L: Management of anthrax. *Clin Infect Dis* 35: 851-858 2002.
- 司会** ありがとうございます。五味先生にご質問のある方はいらっしゃいませんか。
- 奥田** 皮膚の炭疽なんですけれども、これはやはり原則としては傷のあるところから感染するのか、それと関係なく起こるのかということが一つです。それから、仮に患者さんを診察した場合に、最初はそれと気がつかずに診察した場合に、例えば飛沫という二次感染を起こす可能性というのはいかなるものなのでしょうか。
- 五味** 一応教科書的にはやはり傷があるところから侵入する、正常な皮膚からは基本的には入らないと書かれているのですけれども、やはりどのくらいの小さい傷かという数字は私もわかりませんので、お答えできません。そして飛沫から感染するということですが、その辺は非常に難しいと思うのですが、一応今のところ、肺の場合はヒトからヒトへの感染はないと言われております。そして皮膚の場合は病変に直接接触すれば、触った手に感染する危険がございます。従ってそういった皮膚の病変などに触る場合は、やはり手袋などをして自分自身が感染しないように気を付けることが大事とガイドラインでは書いてありました。
- 奥田** ありがとうございます。
- 司会** 私の方からお聞きしたいのですが、先程尿からも感染するというのを言われていたのですが、尿にも炭疽菌は出るのでしょうか。
- 五味** 先程尿と申し上げたのは、体液の例としてあげたのですが、基本的には肺炭疽の場合は菌血症を起こしている場合は、血液に触れると感染の危険がございます。それ以外は、全身症状を起こしている場合、胸水、腹水、そのような明らかに炭疽菌がいる体液に直接に接触するときには感染を起こす危険がございます。

司会 治療などで特に子どもにああいう抗生物質を長期間、抗菌剤を60日間投与するというのは、現状でベストなのでしょうが、細菌学の立場からするとちょっと心配なところがあります。例えば日本ですと、細菌の感染症では、特に子どもにはホスホマイシンを使っているのですが、リストには載ってなかったですね。日本ではホスホマイシンを使うことが多いのですが、そういった点はどうでしょう。あるいはその他に治療というと細菌学の立場からすれば、毒素の疾患ということを見ると、血清療法というのも当然一つの選択肢となるのですが、それはあまり意味がないのでしょうか。

五味 米国政府もドキシサイクリンあるいはニューキノロン系の薬は基本的には子どもには使用しないようにと言っていたのですが、今回はやはり生命の危険とそうした副作用などのどちらをバランスするかという問題で、使用することにしたと聞いております。そしてそのトキシンの問題ですが、理論的にクリンダマイシンがトキシンの産生を抑えるので使用すべきだとかなり強調する専門家もおりますし、あと炭疽菌と関係ないですけれども、例えばA群溶連菌などの時に、そのトキシンを中和する目的で免疫グロブリンなどを使うこともございますけれども、今回の症例では使用されておりました。そして、またその免疫グロブリンの使用に関しては臨床的なデータがございませんので、有効かどうかというのは私も存じません。

司会 私からもう1つ質問をさせていただきます。米国では実際に患者さんが発生している状況ですので、新しい情報も次々と得られるかと思えます。ですから今後の様々な化学療法、あるいは予防方法その他で情報が出てくるものと思われませんが、このような情報を最も効率よくチェックしていくにはどのような方法があるのでしょうか。

五味 現在、米国政府が流している情報で最も信頼性が高いのはCDCのウェブページであり、それをご覧になると米国政府の公式な対応を瞬時に手に

入れることができます。そのウェブページは、平成13年10月初め頃から2～3日おきに新しい情報に更新されています。重要な情報はほとんど無料で公開されていますので、全世界の人が手に入れることができます。

高野 咽頭培養での上手な検体の取り方について、咽頭培養での検査感度についてお聞きしたいのですが。

五味 米国政府は咽頭の方はやっておりませんので、肺炭疽のスクリーニングで鼻腔の方を行っております。鼻腔の方は綿棒を2本用意し、両方を中に入れて擦過するのですが、その内1本は培養に、もう1本はグラム染色に使います。感受性につきましては、正確な数字に関しては現在解析中なのかもしれませんが、私の方では存じ上げておりません。ただおそらく60～70%といった、半分より少し上の値なのではないかと思えます。決して満足できるような感受性ではありませんが、陰性でも疑わしい場合はCDCの公式文章では予防投与するように出ております。

高野 それから最初から培養ということで疑ってくる場合はある程度対応できるのですが、全くそのような情報がない場合、検査室である程度疑わしいものが出たという時、検査側と感染症専門医の連携の取り方はどのようにすれば良いのでしょうか。

五味 炭疽の場合、特に問題となるのが検査部の方が炭疽菌を疑っているということを知らないと、バシラスというと皮膚には炭疽菌以外の菌が常在菌として存在しており、特に血液培養からはバシラスの仲間が検出されることもあるのですが、そういったものが混入微生物として処理される可能性がありますので、難しいところがあります。米国でもそのために診断が遅れたり、最初の症状でも炭疽菌が疑われなくて、死亡例としては10人中4名が死亡したりしており、それらは全て診断の遅れが原因となっております。