

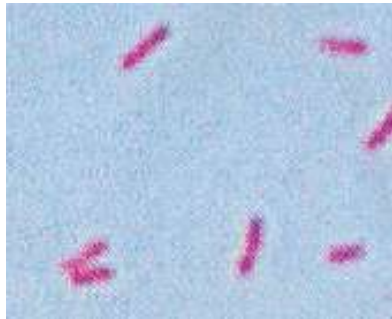
類鼻疽/Melioidosis



B. pseudomallei

類鼻疽・メリオイドーシスとその原因菌 *Burkholderia pseudomallei*

～バイオテロに備えて～



国立感染症研究所・細菌第二部
堀野敦子



Burkholderia属

プロテオバクテリア門、ベータプロテオバクテリア綱、
*Burkholderia*属ブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌

B. thailandensis



B. pseudomallei



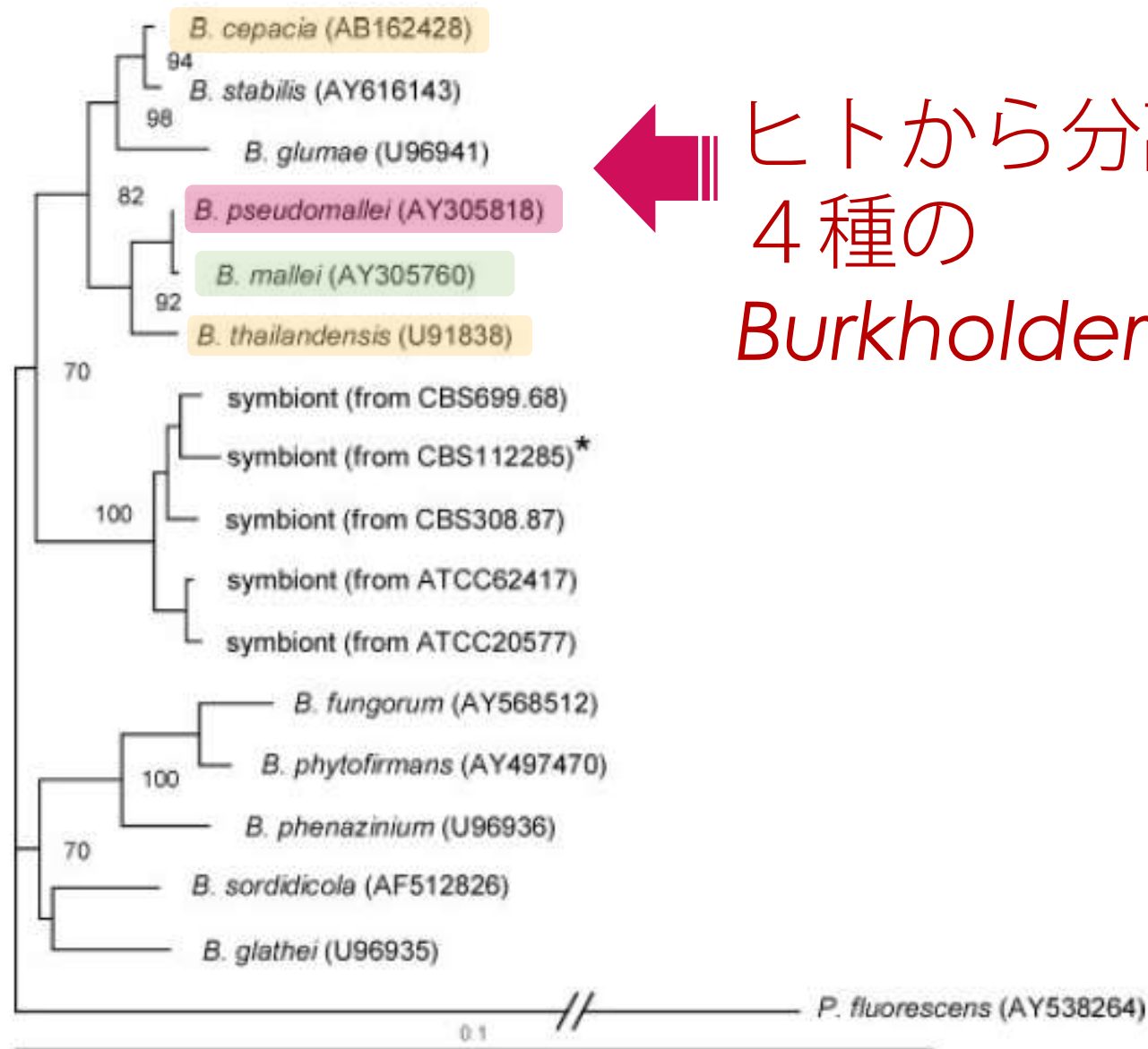
B. mallei

B. cepacia



ヒトから分離されるのはほぼ4種

16S rRNA塩基配列による*Burkholderia*属の分類



ヒトから分離される
4種の
*Burkholderia*属

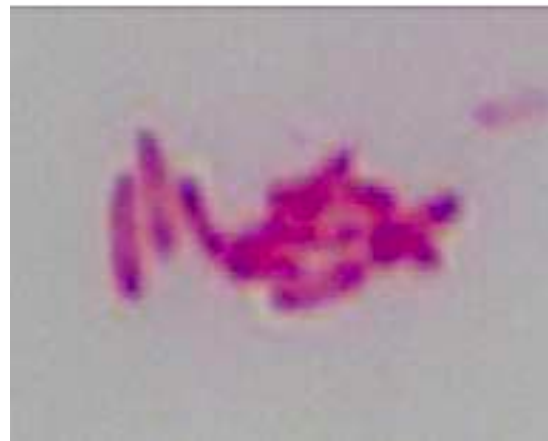
Burkholderia pseudomallei

感染研・病理部

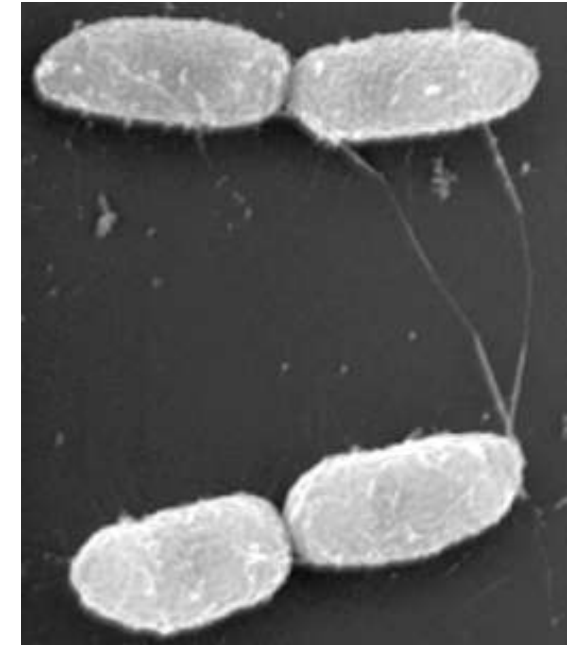
細胞内に侵入し長期間生存できる

グラム陰性（赤色）

“**双極性**”に染色される



平塚共済病院呼吸器科 倉田先生より供与



べん毛をもち、
運動性を有する



1cm

辺縁不正の**皺の寄った**大きなコロニー

Burkholderia pseudomallei

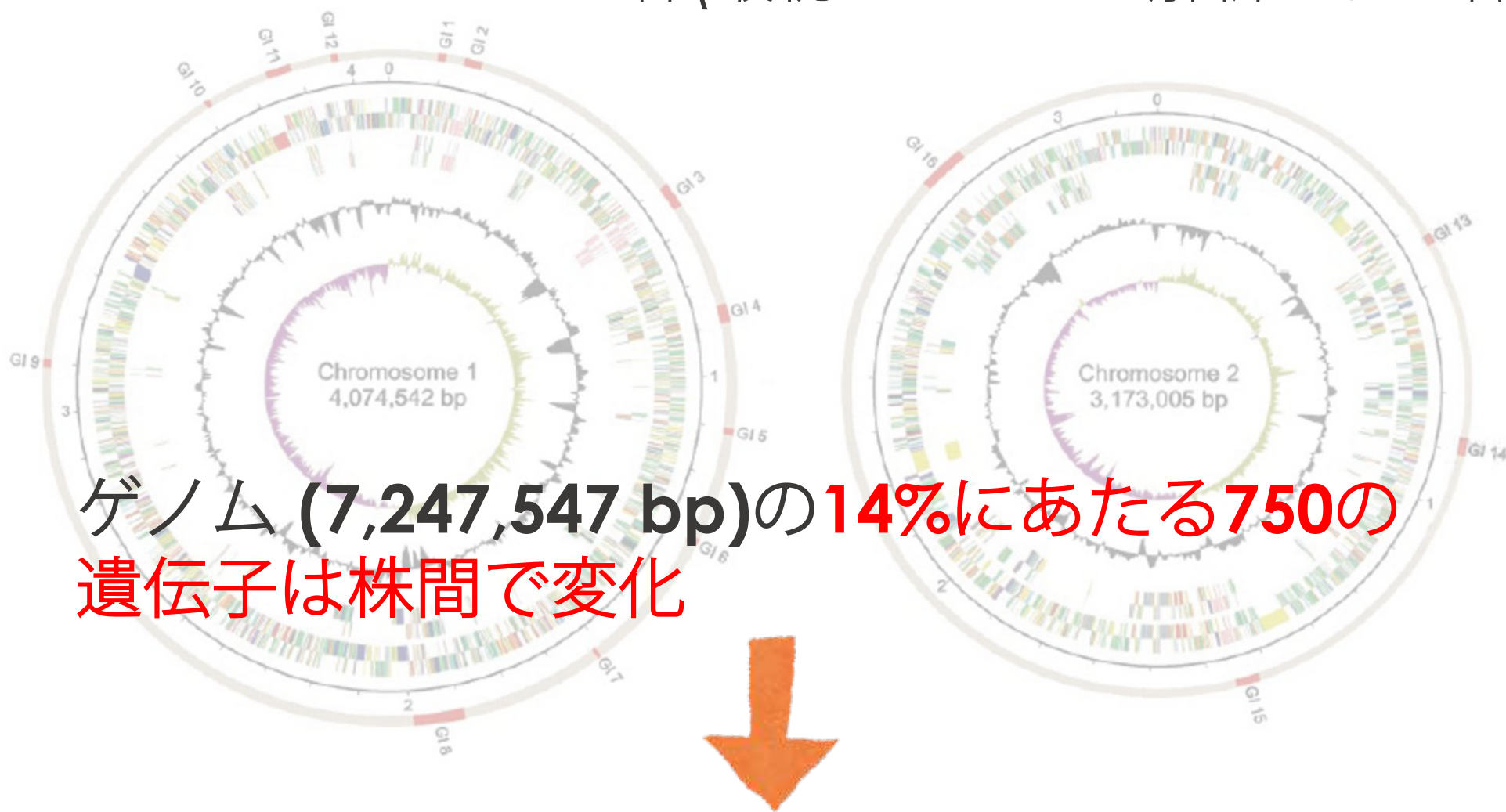


流行地域では地中に存在
感染する宿主を選ばない、
アメーバや植物からも分離



栄養が無くても生存が可能。
蒸留水の中で16年以上生存

K96243株(最初にゲノムが解析された株)



ゲノム (7,247,547 bp)の14%にあたる750の
遺伝子は株間で変化

宿主や環境下での高度な適応性

病原性 非常に多くの病原因子を持つ

Adherence ; 接着性

Invasion ; 侵入性

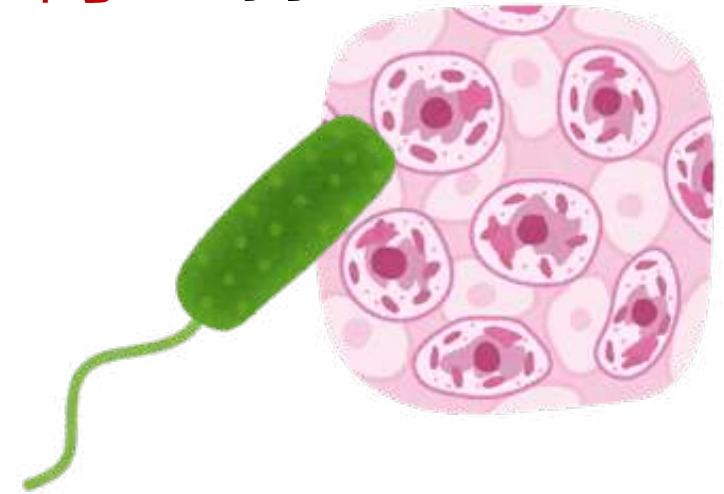
Endocytic escape ; 内膜脱出

Intracellular survival ; 細胞内生存可能（細胞内寄生）

Actin-based motility ; アクチン重合で細胞質内を移動

Multinuclear giant cell formation ; 多核巨細胞形成

Others ; 分泌性抗原、内毒素など



消毒・滅菌

- *B. pseudomallei* はUV照射で死滅

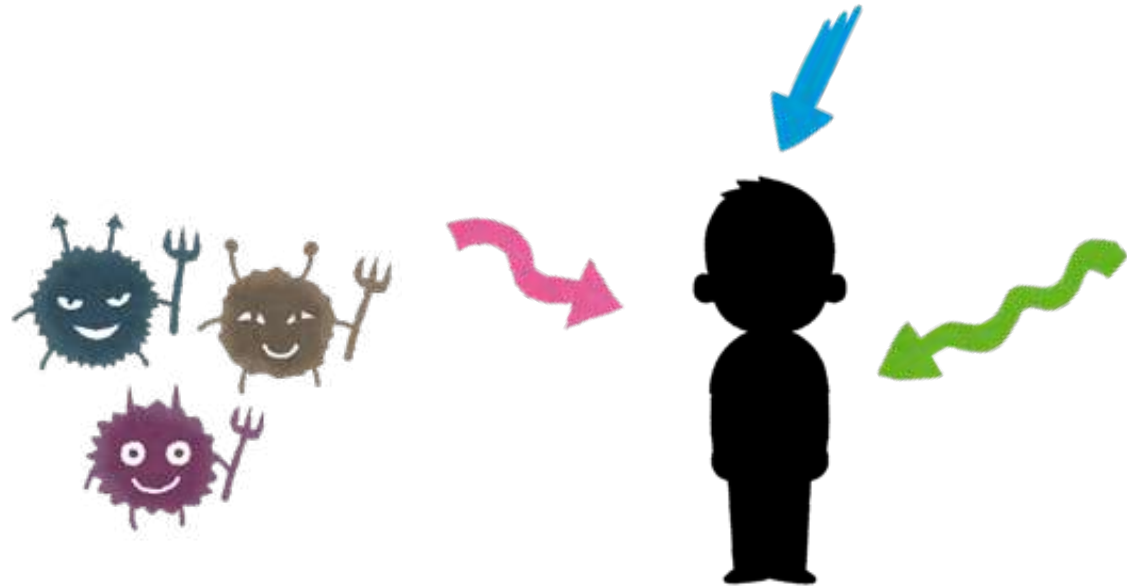


- 121°C 15分のオートクレーブ、
160-170°C、1hrの乾熱滅菌で死滅



- 1% 次亜塩素酸ナトリウム、70%エタノール、
グルタールアルデヒド、ホルムアルデヒドに感受性


感染経路



吸入, 経口摂取, 創傷より経皮

ヒトーヒト感染、
動物ーヒト感染は非常に稀



- 潜伏期間；数日から20数年（最長69年）
ベトナム戦争で巻き上がった粉塵を吸入し
アメリカで発症とされる例
- 肺炎、敗血症、膿瘍など多彩な疾患を引き起こすが
類鼻疽として特徴的な症状はない
- 基礎疾患に糖尿病がある患者が
50%以上を占める
- ワクチンはない 



背景

菌の発見；



1911年、ビルマ（現ミャンマー）でA. WhitmoreとKrishnaswamiにより初めて菌が人から分離、報告された

菌名の変遷；当初は*Bacillus pseudomallei*と命名のち*Pseudomonas pseudomallei*



1992年に分類の見直しが行われ
*Burkholderia*属

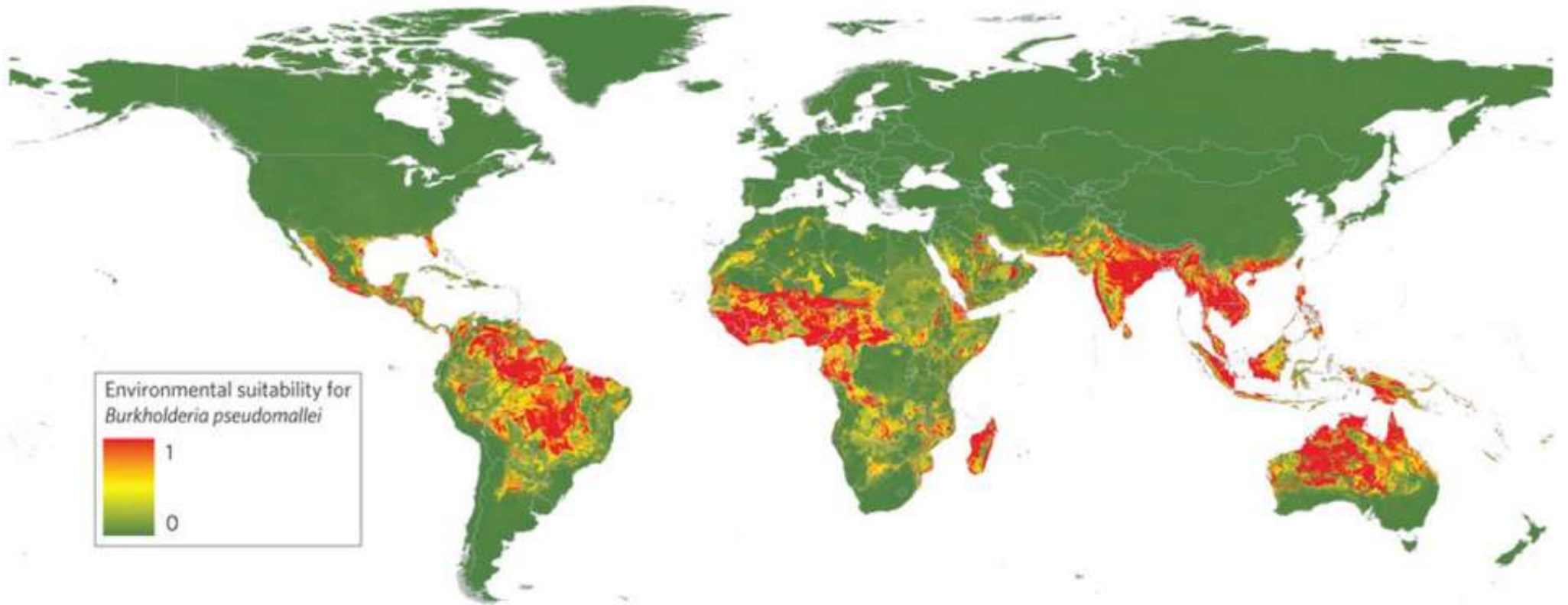
背景

- ・命名；1921年にStanton、Fletcherらが本感染症をMeliodosis（類鼻疽）と命名
- ・語源；ギリシャ語でロバのジステンパーに似たという意味を持つ



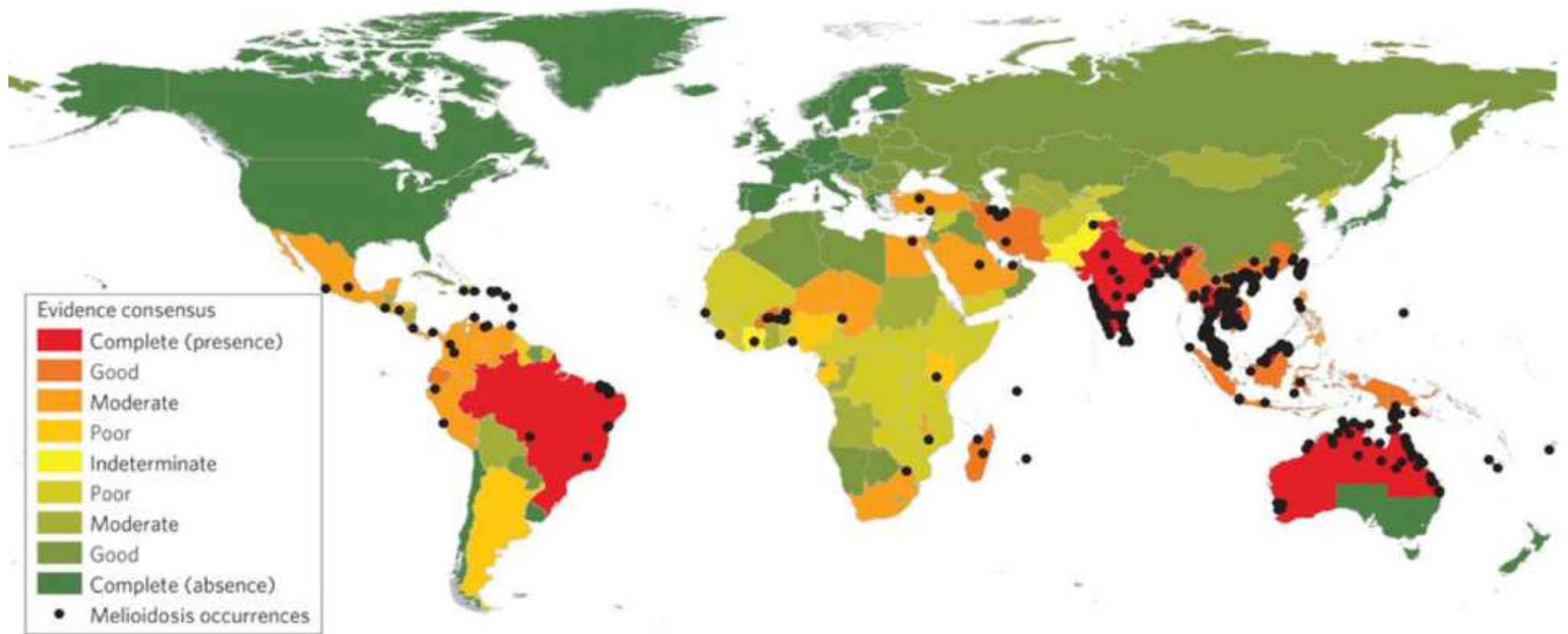
melis=a distemper of asses（鼻疽を指す）
eidos=resemblance

B. pseudomallei の生息に適している地域



■ 気温、湿度、土壌の性質などから生息に最も適していると考えられる地域

B. pseudomallei の生息地域・生息推定地域と 類鼻疽が確認された地域



●; 類鼻疽が確認されたもしくは *B. pseudomallei* の存在が確認された地域

■; *B. pseudomallei* の存在が推定される地域

■; *B. pseudomallei* が存在しないことが推定される地域

急性と慢性

急性類鼻疽

類鼻疽のほとんどの症例は
直近の細菌曝露による急性感染症

急性患者の大多数は感染経路にかかわらず、
また肺炎を伴うか否かにかかわらず
敗血症や局所的な膿瘍を呈する

急性と慢性

急性類鼻疽

症状は、非特徴的な徴候や症状で
しばしば類鼻疽の診断と管理の妨げとなる
臨床診断だけで診断することは非常に困難

急性から回復した人のうち5~28%が再発感染
を経験している
このなかには快復後、新たに別の菌に感染した
例も含まれる

急性と慢性

慢性類鼻疽

慢性類鼻疽は「2ヶ月以上続く症状のある患者」と定義

20年間のオーストラリアの前向き研究では
*B. pseudomallei*に感染した人の11%に発生

急性と慢性

慢性類鼻疽

潜伏感染を起こす可能性のある人の割合は
未知数

潜伏状態からの活性化は5%未満と推測

類鼻疽（急性と慢性を含む）の
症例死亡率は**10~50%**



問題となる基礎疾患

地域によらず共通する基礎疾患

糖尿病

過度のアルコール摂取

慢性肺疾患

慢性腎・肝疾患など



地域性（タイなど）のある基礎疾患

サラセミア

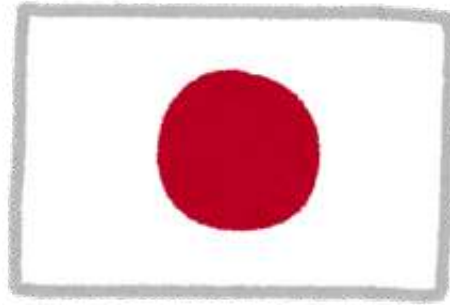
基礎疾患の無い健常者でも類鼻疽を発症する
場合があるが、ほとんどの場合不顕性感染

診断

流行地域では

- 雨季/モンスーンの時期
- 重症市中肺炎や敗血症患者
- 肝・脾・前立腺膿瘍
- 農作業従事者
- 基礎疾患の有無； 糖尿病、腎不全腎結石、過度のアルコール摂取、 サラセミア

喀痰のグラム染色 → グラム陰性桿菌



日本では流行地域の条件がそのまま
適用できない

日本では診断時に

- 類鼻疽流行地域への渡航歴の有無
- 基礎疾患、特に糖尿病の有無
の確認が重要となる。

治療

・急性期/Acute phase (2 weeks)

第1選択；セフトジジム； 2g q8

第2選択；スルバクタム/セフォペラゾン； 1g q8
(+ST合剤)

第3選択；メロペネム or イミペネム； 1g q8



・維持期/Maintenance phase (5 months)

– ドキシサイクリン + ST合剤



治療

初期治療に失敗すると、再発率が上昇するため
必要十分な期間投薬を行うこと

治療前に菌の薬剤耐性を確認することが望ましい

CDCのバイオテロ対策 類鼻疽

Melioidosis



CDC > Melioidosis



🏠 Melioidosis

Transmission

Signs and Symptoms

Risk of Exposure

Treatment

Prevention

For Healthcare Workers

Bioterrorism

The Threat

Preparedness

Detection & Response

Bioterrorism

Melioidosis is a disease caused by germs that occur naturally in [certain parts of the world](#), such as Southeast Asia and northern Australia. The only place these germs, called *Burkholderia pseudomallei*, occur naturally in the United States is Puerto Rico. Usually, people in the United States (outside of Puerto Rico) who get the disease have traveled and come into contact with the germs in one of these places where they occur naturally. One reason public health authorities study the disease is because it is possible that the germs that cause melioidosis might be used in a biological attack. A biological attack is the intentional release of germs that can sicken or kill people, livestock, or crops.

The Threat



Preparedness



Detection & Response

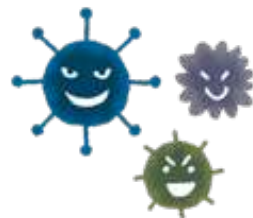


バイオテロとは

ヒトに害を及ぼす病原体及びその産生する毒素等を用い、無差別に大量のヒトを殺傷しようとする行為

生物兵器となりうる対象物 (CDC, WHOによる)

ウイルス、細菌、真菌、寄生虫、毒素



対象となる病原体



考え方、問題の捉え方により
分類の仕方が異なる
日本ではCDCを参考に行っている

| CDC (2000) | WHO (2004) | オーストラリアグループ (参考) |
|---------------------|------------------|------------------|
| 細菌14種、ウイルス11種、寄生虫1種 | 細菌8種、ウイルス2種、真菌1種 | 細菌12種、ウイルス20種 |

ここでは毒素は除く。2021年1月現在、表の通り

厚生労働省研究班による バイオテロ対応ホームページ

<https://h-crisis.niph.go.jp/bt/>

バイオテロ対応ホームページ

厚生労働省研究班

ホーム

バイオテロ総論

関連疾患の鑑別

バイオテロ関連疾患の一覧

その他の関連疾患

ホーム

バイオテロ対応ホームページは、平成 20 年（2008 年）に医療機関向けにバイオテロ関連疾患の臨床診断や検査方法の情報備され、平成 26 年からは「バイオテロに使用される可能性のある病原体等の新規検出法の確立、及び細胞培養痘そうワク」班（西條政幸班長：国立感染症研究所）が担当しており、国際情勢や日本のマスギャザリングのイベントを想定し、平ております。本ホームページでは[バイオテロ対策の総論](#)、及び[バイオテロ関連疾患](#)について、ショートサマリー、バイオテチャート、疾患の詳細について紹介しており、専門家の意見を取り入れながらアップデートを行っております。また国内にバイオテロとして海外から持ち込まれうる[その他の関連疾患](#)についても記載しておりますので、診療にお役立ていただけ



CDCによるカテゴリー分け

Category A

Category B

Category C

Category A

- 人から人へと簡単に広まり、感染させる
- 高い死亡率をもたらし、公衆衛生に大きな影響を与える可能性
- 公共のパニックや社会的混乱を引き起こす可能性

公衆衛生のために特別な行動を必要とする



Category A

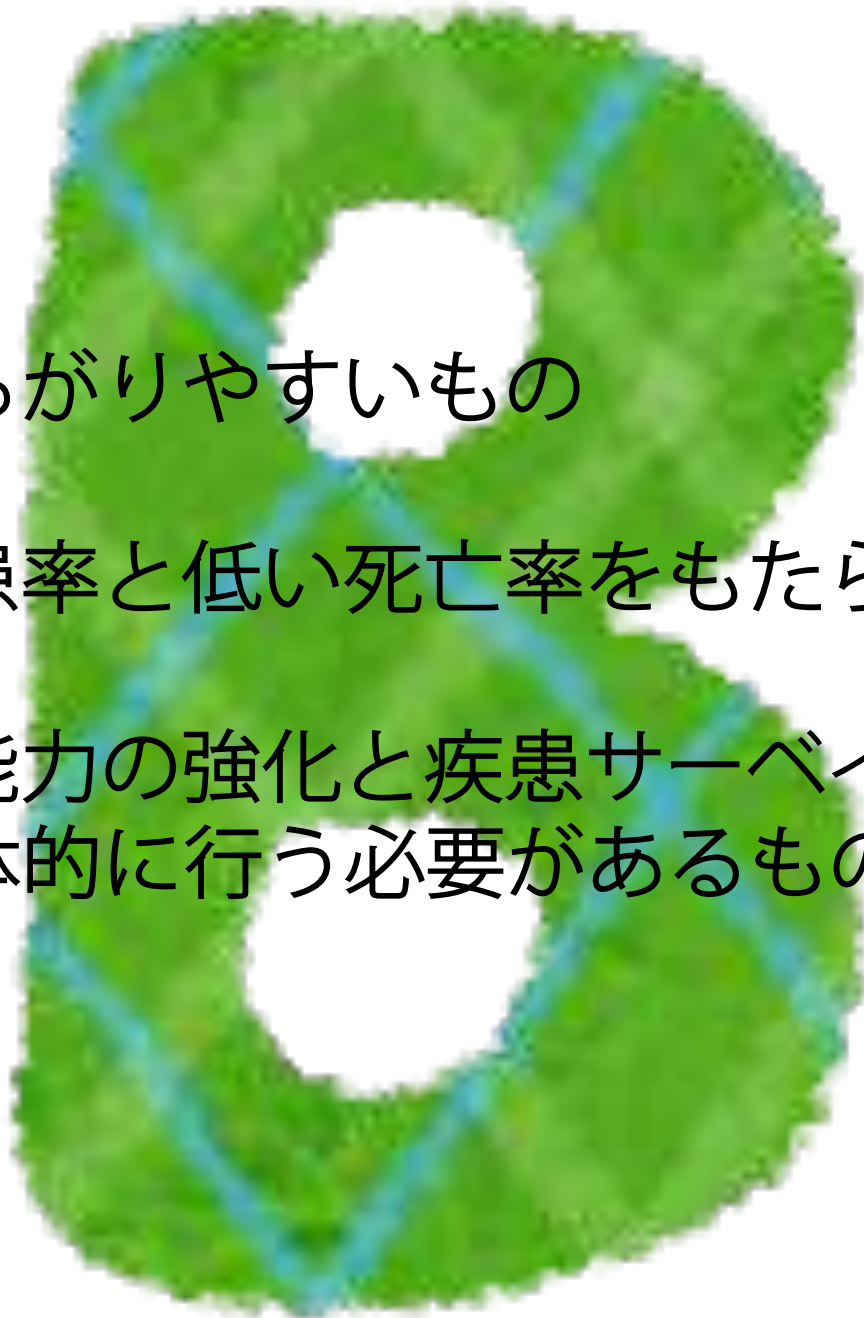


Diseases/Agents

- Anthrax (*Bacillus anthracis*)
- Botulism (*Clostridium botulinum* toxin)
- Plague (*Yersinia pestis*)
- Smallpox (variola major)
- Tularemia (*Francisella tularensis*)
- Viral hemorrhagic fevers, including
 - Filoviruses (Ebola, Marburg)
 - Arenaviruses (Lassa, Machupo)

Category B

- 中程度にひろがりやすいもの
- 中程度の罹患率と低い死亡率をもたらすもの
- CDCの診断能力の強化と疾患サーベイランスの強化を具体的に行う必要があるもの



Category B



Diseases/Agents

Brucellosis (*Brucella* species)

- Epsilon toxin of *Clostridium perfringens*
- Food safety threats (*Salmonella* species, *Escherichia coli* O157:H7, *Shigella*)
- **Glanders (*Burkholderia mallei*)**
- **Melioidosis (*Burkholderia pseudomallei*)**
- Psittacosis (*Chlamydia psittaci*)
- Q fever (*Coxiella burnetii*)
- Ricin toxin from *Ricinus communis* (castor beans)
- Staphylococcal enterotoxin B
- Typhus fever (*Rickettsia prowazekii*)
- Viral encephalitis (alphaviruses, such as eastern equine encephalitis, Venezuelan equine encephalitis, and western equine encephalitis])
- Water safety threats (*Vibrio cholerae*, *Cryptosporidium parvum*)



Category C

以下の理由により、将来的に大量拡散のために遺伝子操作される可能性のある新興病原体

- 可用性。
- 生産と普及の容易さ
- 高い罹患率と死亡率、および健康に大きな影響を与える可能性

病原体

ニパウイルスやハンタウイルスなど

*Burkholderia*属で対象となる菌

B. mallei

B. pseudomallei

鼻疽/Glanders



B. mallei

Burkholderia mallei



鼻疽/**Glanders**.....生物兵器として

エアロゾルで感染しやすく感染に必要な菌量が少なく、吸入した場合致死率が高い



生物兵器としての使用が懸念される

Burkholderia mallei 過去の例



- 第一次世界大戦でドイツ軍がロシアのウマとロバに使用したと考えられている。
- 第二次世界大戦中、日本軍がPingfangの研究所でウマ、市民、戦争捕虜に感染実験を行った。
- アメリカでは1943-44年にかけて生物兵器としての研究を行ったが、兵器化はされていない。
- ソビエト連邦では第二次大戦後生物兵器として関心を持ち、1980年代にアフガニスタンでムジャヒディンに対して使用したと考えられている。

Burkholderia pseudomalleiでは？



B. pseudomallei

B. mallei と異なり**生物兵器として使用された
実例報告はない**

シャーロック・ホームズの「瀕死の探偵 (1913)」にある、細菌による感染症が類鼻疽と考えられており、コナン・ドイルは*B. pseudomallei*の生物兵器としての可能性を認識していた。

参考！



Am J Trop Med Hyg . 1994 Jan;50(1):99-101.
Sherlock Holmes and tropical medicine: a centennial appraisal
W A Sodeman Jr

Burkholderia pseudomalleiでは？



生物兵器に関する報告例

- 最近では、*B. pseudomallei* は重要な潜在的生物兵器と考えられており、海外では病原性因子の研究やワクチン開発のための資金が増加している
- 旧ソ連では生物兵器としての開発を試みていたこの取り組みの範囲や、人工的に作られた抗生物質耐性株の可能性は不明
- アメリカ、エジプトでは生物兵器としての開発に興味をもっているとされる。

何故 *B. pseudomallei* がバイオテロに
使用されると考えられるのか



- 特定の地域では自然界に存在する
- 重篤な症状を引き起こす感染症を引き起こす
- 抗菌薬による適切な治療をしないと死亡する可能性が高い
- *B. pseudomallei*の近縁種の*B. mallei*が細菌兵器として使用された

使用されたときの危険性



雑踏の中で細菌が**空気中に放出**

吸入

経口摂取

細菌が**飲食物に混入**

誰でも*B. pseudomallei*に感染する可能性がある

見たり、嗅いだり、味わってもわからないので
攻撃が行われても**すぐには感知できない**

B. pseudomallei が武器として 使用された場合



医師が救急治療室の患者の異常な病気のパターンを認識する
まで、テロは見過ごされる可能性がある

知識がある医師は早めに類鼻疽を疑うことができる可能性



発生時には関連機関；警察、消防、環境省、防衛省関係
等との連携が必要となる

内閣に安全保障危機管理室がおかれる（日本）

テロを疑う場合の公衆衛生への 対応活動(CDC)

面接官は、過去21日間に一緒に過ごした人、特に同様の症状のある人について患者に尋ねる必要がある

症状のある他の人を特定することは、曝露源を見つけるのに有用

面接官は、これらの面接中に個人用保護具(PPE)を着用する必要はない。

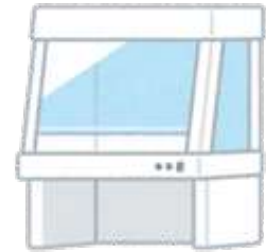
研究室スタッフを守る テロが疑われる場合

類鼻疽が疑われる患者の検体や
*B. pseudomallei*培養物を扱う際には、
実験室感染のリスクがある

B. pseudomallei に曝露された検査員は、
リスクアセスメントに従い、直ちに曝露後の
予防処置を開始すべき

実験室で曝露リスクを減らすために 取るべき予防措置

- 臨床検体を取り扱うときにはバイオセーフティーレベル2（BSL-2）の実験室で作業*



- 検体や培養物を扱うときは、常に適切な個人用保護具を使用



*BSL-2で機能している臨床検査室で、患者の検体から*B. pseudomallei*が分離されることがある。

*B. pseudomallei*が疑われた場合は、
BSL-3施設に業務を移管

実験室で曝露リスクを減らすために 取るべき予防措置



- **BSL-3施設内**で培養物やエアロゾルや液滴を発生させる作業を行う。



- 遠心分離や安全キャビネット（BSC）以外の作業を行う際には、呼吸器の保護が不可欠

実験室関連の曝露があったとき

実験室作業員が *B. pseudomallei* に曝露された場合は、直ちに接種部位（接種部位がある場合）を洗浄・除染

検査室の安全管理者に報告し、リスクアセスメントを実施して、その事故が低リスクか高リスクかを判断

曝露の種類によって、曝露後の管理のコースが決まる(CDC)

*Burkholderia pseudomallei*が関与する 実験室インシデントのリスク評価

高リスク

*B.pseudomallei*で汚染された器具による針刺し
またはその他の貫通損傷

*B.pseudomallei*に感染した実験動物による咬傷
または引っかき傷

口や目の汚染につながるスプラッシュイベント
安全キャビネット外でのエアロゾルの生成（超音波
処理、遠心分離機の事故など）

*Burkholderia pseudomallei*が関与する 実験室インシデントのリスク評価

低リスク

安全キャビネットの外で*B.pseudomallei*を培養している寒天培地の蓋を不注意に開ける

細菌との接触がない状態で*B.pseudomallei*を培養している寒天培地を不注意に嗅ぐ

手袋をはめた手または保護された体と*B.pseudomallei*との接触、液体のはね

機能している安全キャビネット内の少量の液体培養物 (<1mL) のこぼれ

リスク評価で考慮される類鼻疽リスク因子

適切な個人用保護具（PPE）なしで作業

糖尿病;

慢性肝疾患または腎臓病;

アルコールの乱用;

ステロイドの長期使用;

血液悪性腫瘍;

好中球減少症または好中球機能障害;

慢性肺疾患（嚢胞性線維症を含む）;

サラセミア;

他の形態の免疫抑制

「類鼻疽に問題となる基礎疾患」と同じ

| 曝露の種類 | 曝露後の管理コース |
|----------------------------------|------------------------------------|
| リスクの 高い 事故 | 曝露後すぐに予防処置 を開始 発熱のモニタリング |
| 低リスクの事故で、類鼻疽の リスク 因子あり | 曝露後すぐに予防処置 を開始 発熱のモニタリング |
| 低リスクの事故で、類鼻疽の リスク 因子無し | 発熱のモニタリングのみ |

B. pseudomallei に曝露した実験室作業員は、1日2回、21日間、体温を記録（発熱モニタリング）

以下の症状が現れた場合は、直ちに、*B. pseudomallei* に曝露したことを臨床医に伝える

38°C以上の発熱、咳、接種部位の進行性炎症



曝露後予防 (PEP)



曝露後すぐに予防処置

ST (スルファメトキサゾール・トリメトプリム)
合剤を21日間経口服用

ST合剤に耐性の菌か、患者が使用できない場合には
ドキシサイクリンもしくはアモキシシリン
クラブラン酸を21日間経口服用



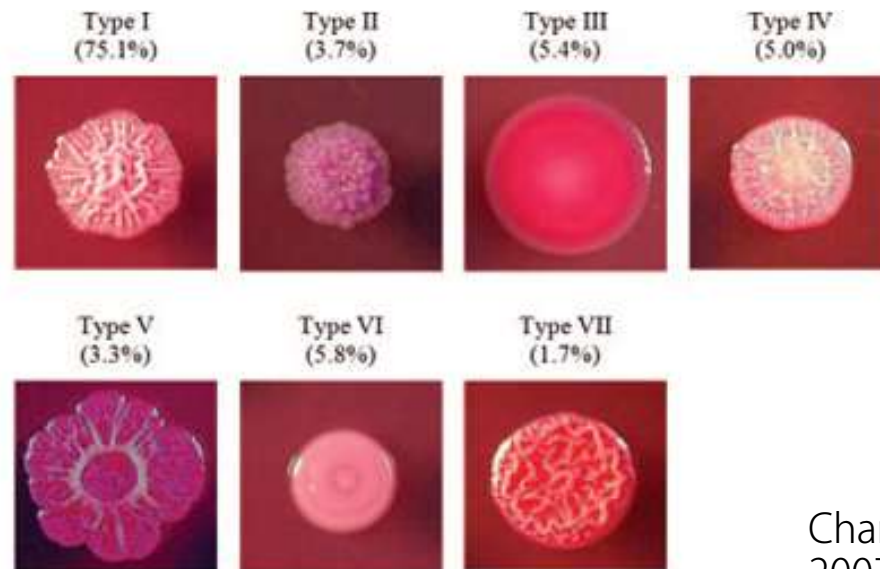
ST合剤の重篤な副作用の危険性と
考え合わせて使用するか判断

*B. pseudomallei*の検出法

B. pseudomallei 同定のゴールドスタンダードは培養法

しかし、生化学的性質は不安定

コロニー形態も「**独特の特徴的な皺の寄った大きなコロニーを形成する**」とあるが、実際の形態は様々報告されている I から VII にあてはまらない形態を示すものも多い



*B. pseudomallei*の検出法



血清学的診断は困難

- 適切な抗原が見つかっていない
- 流行地域ではバックグラウンドが高すぎる
- 類鼻疽の患者であっても免疫系の低下のためか抗体反応が得られない患者も存在

*B. pseudomallei*の検出法

VITEKなどの自動検査機器では誤同定が多く、それのみでの判定は難しい。

MALDI TOF-MSでは*Burkholderia*属までは確実に判定できるが、*B. pseudomallei*のファイルが利用できないため、同定はできない。

16S rRNAの相同性の高さから、シーケンスで同定するのも難しい。

各研究室でPCR法、Multiplex PCR法、LAMP法などを培養法に適宜組み合わせ判定している。

— 類鼻疽は目立たない感染症

流行地域では菌が普通に環境中に存在
症状は特徴的なものはない
検出法も決定的なものがない

一方、類鼻疽は

死亡率が高く、治療は困難

日本ではあまり知られていない

類鼻疽とバイオテロを考えるとき



まずは
類鼻疽について知識がある人を
増やすことが重要

困ったとき、質問
があるときには

国立感染症研究所・細菌第二部

堀野敦子

horino@nih.go.jp

