

最近注目されている輸入感染症

東京都立墨東病院感染症科

大西 健児

(平成 22 年 12 月 17 日受付)

(平成 22 年 12 月 24 日受理)

Key words: cholera, typhoid fever, rabies, chikungunya fever, avian influenza H5N1, cyclosporiasis

要 旨

細菌感染症ではハイチで大流行し日本への侵入も危惧されるコレラ，フルオロキノロンに低い感性を示す菌が増加し治療に困難を伴うようになった腸チフスとパラチフス，ウイルス感染症では発症すればほぼ 100% が死亡する狂犬病，新型インフルエンザへの移行が危惧されている鳥インフルエンザ H5N1，報告数が増加傾向にあるチクングニヤ熱，寄生虫感染症ではアメリカ合衆国やカナダで集団食中毒を起こし，日本でも今後流行地からの帰国者で感染者数の増加が推測されるサイクロスポーラ症が最近注目されている輸入感染症であろう。日本人臨床医にとってこれらの輸入感染症にはなじみの少ないものもあり，診断にはこれらの疾患の存在を思いつくことが重要である。

〔感染症誌 85:139~143, 2011〕

輸入感染症とは？

輸入感染症という用語は，使用する人によって，その内容が異なっている。海外で感染した疾患は全て輸入感染症とする人，海外で感染した疾患のうち日本には存在しないか極めて少数しか存在しない疾患を指す用語として使用する人，熱帯や亜熱帯地域で感染した疾患を輸入感染症とする人など，この用語を使用する人によってその意味する内容は異なる。ここでは，熱帯や亜熱帯を中心とし一部温帯を含む地域で感染する疾患のうち，日本には常在しないかあるいは日本国内では稀な疾患を意味する用語として使用する。

注目されている輸入感染症

輸入感染症の主要病原体として，細菌，ウイルス，寄生虫，真菌がある。細菌感染症では本稿執筆時にハイチで流行しており日本への侵入も考えなければならぬコレラ，フルオロキノロン低感性菌が増加し治療に困難をきたすようになってきた腸チフスとパラチフス，ウイルス感染症では致死率が極めて高い狂犬病，ヒト新型インフルエンザへの変異が懸念されている鳥インフルエンザ (H5N1)，今後報告数の増加が予想されるチクングニヤ熱，寄生虫感染症ではやはり今後報告数の増加が予想されるサイクロスポーラ症が最近注目されている疾患と考えることができる。以下に上

記疾患について概説する。なお，紙面の都合により本稿では省略したが，最も重要な輸入感染症として熱帯熱マラリアがあり，日本人臨床医にとってもマラリアの知識は必須である。また，真菌感染症では散発的に報告があるコクシジオイデス症やパラコクシジオイデス症に注意する。

1. コレラ (Cholera)

2010 年にハイチにおいてコレラが大流行し，ハイチの Ministry of Public Health and Population は 2010 年 12 月 6 日の段階で同国のコレラによる累計死者数は約 2,200 人と発表している¹⁾。本原稿を執筆中の 2010 年 12 月 15 日の時点では，未だハイチから日本への持ち込みはないが，航空機による旅行が整備された現状を考えれば，当該地域から日本にコレラが持ち込まれる可能性がある。従って，コレラは注目される輸入感染症である。コレラはコレラ毒素を産生する能力がある *Vibrio cholerae* O-1 あるいは O-139 の感染症であるが，ハイチで流行しているコレラは *V. cholerae* O-1 によるものである。*V. cholerae* O-1 は生物型 (biotype) として古典型 (classical type) とエルトル型 (El Tor type) に分けられ，さらにこの 2 つの生物型は O 抗原の 3 因子を組み合わせた血清学的分類 (serotype) で，それぞれ小川 (Ogawa)，稲葉 (Inaba)，彦島 (Hikojima) の 3 型に分けられる。現在，ハイチで流行しているコレラは *V. cholerae* O1, se-

別刷請求先：(〒130-8575) 東京都墨田区江東橋 4-23-15
東京都立墨東病院感染症科 大西 健児

rotype Ogawa, biotype El Tor)によるもので、この菌はテトラサイクリンとアジスロマイシンに感性、シプロフロキサシンには減弱した感性、ナリジクス酸とサルファ剤に耐性を示すと報告されている²⁾。一般的にコレラの潜伏期は1~5日で、主症状は水様性下痢と嘔吐であるが、軽症例も多数存在する。下痢と嘔吐で脱水状態となり、代謝性アシドーシスや低K血症をきたす。成人の場合、通常はコレラのみでは発熱はきたさない。中南米特にハイチから帰国した人や旅行者で、下痢を呈する患者が受診した場合は、コレラも念頭に置かなければならない。便あるいは嘔吐物から *V. cholerae* O-1 を分離し、その菌のコレラ毒素産生能を確認して診断する。経口あるいは経静脈的な補液で脱水の改善をはかることが治療の主流であるが、抗菌薬を経口投与すると菌陰性化が早くなると思われる。ハイチのコレラに対し、米国の Center for Disease Control and Prevention (CDC) は抗菌薬の投与を重症例に限り、抗菌薬を投与する場合は、子供と非妊娠の成人にはドキシサイクリン、妊婦やテトラサイクリン系抗菌薬が使用できない人にはアジスロマイシンの投与を勧めている²⁾。

2. 腸チフス・パラチフス (Typhoid fever & Paratyphoid fever)

腸チフスはチフス菌 (*Salmonella* Typhi), パラチフスはパラチフス A 菌 (*Salmonella* Paratyphi A) の感染症で、いずれも発熱を主症状とする。この両者は臨床症状と原因菌の病原性がよく似ており、一括して扱われることが多い。両者ともに感染経路は経口で、潜伏期は1~3週間である(潜伏期は摂取菌量と感染者の状態によって異なる)。診断はチフス菌やパラチフス A 菌を患者から分離することで行われる。発熱時の血液が検体として優れており、血液培養を繰り返す。また便からも検出されることがあるので、便の細菌培養検査も行う。最近まで腸チフスとパラチフスに対しフルオロキノロン系抗菌薬が良好な臨床的、細菌学的効果を示し、治療に難渋することは少なかった³⁾。しかし、ナリジクス酸 (NA) に耐性を示すチフス菌やパラチフス A 菌が増加しており、2008 年では両菌ともに約 75% が NA 耐性菌であったと報告されている⁴⁾。NA に耐性を示すチフス菌やパラチフス A 菌はフルオロキノロン系抗菌薬に低感性を示すことが知られており、これらの菌は臨床的にフルオロキノロン低感性菌として扱われる。さらにフルオロキノロン系抗菌薬に耐性を示すチフス菌も分離されており⁴⁾、ますますフルオロキノロン系抗菌薬の有効性が低下すると予想される。フルオロキノロン系抗菌薬に低感性や耐性を示すチフス菌やパラチフス A 菌は、主としてインド、バングラデシュ、ネパールなどインド亜大陸を

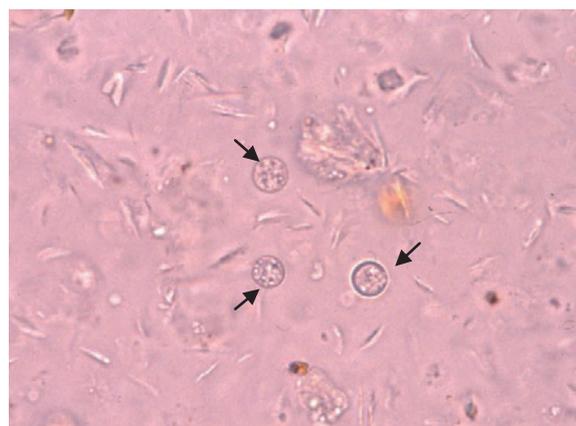
旅行した患者から分離されることが多いと報告されている⁴⁾。これらフルオロキノロン系抗菌薬に低感性あるいは耐性を示す菌による場合は、セフトリアキソンやアジスロマイシンを投与する⁵⁾。日本では腸チフスワクチンは未だ認可されていない。しかし、その安全性と有効性は我が国においても確認されており⁶⁾、日本でも早期の認可が期待される。

3. 狂犬病 (Rabies)

2006 年に 2 名の日本人がフィリピンでイヌに咬まれ狂犬病で死亡したこともあり注目されている。狂犬病ウイルス (rabies virus) の感染症で、日本、台湾、アイスランド、アイルランド、イギリス、スウェーデン、ノルウェー、フィンランド、オーストラリア、ニュージーランド、ハワイなどを除き世界的に分布する。ただし、イギリスとオーストラリアではコウモリからそれぞれ狂犬病ウイルスに類似した European bat lyssavirus 2 と Australian bat lyssavirus が分離されている。ほとんど全ての哺乳類が狂犬病に感染し、ウイルスはその動物の唾液中に存在し人への感染源となる。人は主に感染動物の咬傷で感染し、イヌ、ネコ、スカンク、キツネ、コウモリが感染源として有名であるが、90% 以上がイヌからの感染で、死亡の大半はアジアとアフリカで起こっている。潜伏期は一般的に 1~3 カ月とされている。咬傷部位の知覚異常や疼痛が最初の症状で、その後不安感、恐水発作(水分摂取に際し出現する嚥下に作用する筋の痙攣)がみられるようになる。知覚過敏、唾液の分泌亢進、呼吸筋麻痺、全身痙攣も出現する。唾液からのウイルス分離、脳や唾液腺などからのウイルス抗原分離、唾液、髄液、脳などからのウイルス遺伝子の検出、髄液からの抗体の検出などで診断されるが、これらの検査は一般の医療機関や検査機関では行えない。狂犬病疑いの患者を診察した際には、最寄りの保健所に連絡し、検体提出先なども含め診断について相談することとなる。発病後の特異的な治療法はなく対症療法を行うことになるが、発病すればほぼ 100% が死亡すると考えられている。狂犬病が存在する地域で哺乳類の動物に咬まれた場合には、流水と石鹼で創部を洗浄し狂犬病ワクチンを接種する。ワクチン接種方法についてはいくつかの方法がある(例:初回摂取日を 0 日目として、各 1mL を 0, 3, 7, 14, 30 日目の 5 回皮下注射、場合により 90 日目にも同量を皮下注射)。0 日目には破傷風トキソイドも投与するとよい。

4. チクングニヤ熱 (Chikungunya fever)

チクングニヤ熱はトガウイルス科アルファウイルス属チクングニヤウイルスの感染症で、デング熱との鑑別が問題となる疾患である。アフリカ、南アジア、東南アジアを中心に分布し日本国内には常在しないが、

Fig. 1 Skin eruption in chikungunya fever⁹⁾Fig. 2 Immature oocyst of *Cyclospora cayetanensis* (arrow)

最近になり我が国においてチクングニヤ熱の症例報告が増加傾向にあり注目されている。国立感染症研究所がまとめた2008年・2009年・2010年(9月まで)の日本における推定感染国別発生状況では、インドネシアが9人、インドが3人、マレーシアが2人、タイとミャンマーが各1人であった⁷⁾。チクングニヤ熱は蚊によって媒介され、デング熱と同じく主要媒介蚊はネッタイシマカとヒトスジシマカである。ヒトスジシマカは日本国内にも分布することから、デング熱同様に温暖化により日本でも常在化する可能性が危惧されている。非常在地であるイタリアで、流行地であるインドからの旅行者を感染源とする集団発生が報告されているが⁸⁾、日本国内にも同様な事態が起こる可能性がある。潜伏期は3~7日で、発熱、関節痛、発疹(Fig. 1)を主症状とする。関節痛は左右対称で、手関節、足関節、手指の関節に出現し易く、痛みの程度はデング熱に比べて強く、さらに数カ月も続く場合があり、この関節痛はチクングニヤ熱の重要な症状である。デング熱と同様に不顕性感染も多いと推測されるが、その頻度は不明である。チクングニヤ熱は、ELISA法による血清のIgM抗体やRT-PCRによるウイルス遺伝子の検出、急性期と比較して回復期の特異中和抗体価の上昇確認、あるいは血清や髄液からのウイルス分離で診断される。これらの検査については、各都道府県の衛生研究所や国立感染症研究所に相談するとよい。特異的な治療法はなく無処置での経過観察や対症療法が行われるが、一般的に良好な経過をたどることが多い。解熱鎮痛剤を投与する場合にはアセトアミノフェンが望ましいと思われる。予防投薬やワクチンは実用化されていない。

5. 鳥インフルエンザH5N1 (Avian influenza H5N1)

家禽類に致死率の高いインフルエンザを起こすインフルエンザAウイルス(H5N1)のヒトへの感染例が、東南アジアを中心にアフリカ、ヨーロッパから報告さ

れており、報告されている診断確定例では高い死亡率を示し注目されている。WHOがまとめた2003年から2010年12月8日までの世界の発生状況は総数が509人(そのうち死亡が303人)とされており、報告数が多い順にインドネシアが170人(死亡141人)、ベトナム119人(死亡59人)、エジプト113人(死亡37人)、中国40人(死亡26人)、タイ25人(死亡17人)である¹⁰⁾。しかし、この報告数が真実の発生数を反映しているかは大いに疑問がある。発病者には病気になるあるいは死亡した家禽との接触歴がある症例が多いことから、ヒトへの感染経路としてはそのような家禽からの飛沫感染あるいは体液や排泄物などとの接触による感染が推測されている。感染したヒトから他のヒトへ感染したと推定される症例もあるが、現在のところヒトからヒトへの感染効率は低いと考えられている。しかし、ヒトからヒトへ高い感染力を有する新型インフルエンザへ変化する危険性が危惧されている。主要症状は発熱、呼吸器症状、関節痛など通常の季節性インフルエンザと同様であるが、死亡例では肺炎が重症化しARDSとなり死亡する例が多い。治療は早期に抗インフルエンザ薬を投与することであろう。院内感染を防止するため、基本的には季節性インフルエンザと同様に飛沫感染予防策と接触感染予防策を採る必要がある。

6. サイクロスポーラ症 (Cyclosporiasis)

原虫であるサイクロスポーラ (*Cyclospora cayetanensis*) の感染症で、世界中に存在するが特に熱帯と亜熱帯地域に多い。いわゆる新興感染症の1つである。アメリカ合衆国やカナダでは中米から輸入された汚染果実などを原因とした集団感染が発生しており、1件当たりの患者数の多さなどから注目されている。感染者の糞便中に排出され、その後体外で発育した成熟オーシストの経口摂取で感染する。感染者から排出さ

Table 1 Infectious diseases and anti-organisms (for adults)

Diseases	Anti-organisms
Cholera (endemic in Haiti) ¹²⁾	◆ DOXY: 300mg (po) in one dose
Typhoid and paratyphoid fever ¹³⁾	◆ AZM: 1,000mg (po) in one dose
	◆ LVFX: 500mg (po) once a day for 14 days
	◆ TFLX: 300m (po) twice a day for 14 days
	◆ CTRX: 2,000mg (div) twice a day for 14 days
Avian influenza (H5N1) *	◆ AZM: 1,000mg (po) once a day, then 500mg (po) once a day from 2—6 days
	◆ oseltamivir: 75mg (po) twice a day for 5 days
	◆ zanamivir: 2 inhalations (5mg/inhalation) twice a day for 5 days
	◆ peramivir: 300mg (div) single administration 600mg (div) single administration in serious cases
	[Based on the patients condition, peramivir is used repeatedly longer]
Cyclosporiasis	◆ laninamivir: single inhalation (40mg/inhalation)
	◆ sulfadoxin 800mg + trimethoprim 160mg (po) twice a day for 7 days

*Effectiveness of anti-organisms against avian influenza (H5N1) is not confirmed.

DOXY: doxycycline, AZM: azithromycin, LVFX: levofloxacin, TFLX: tosufloxacin, CTRX: ceftriaxon.

れた直後の便には未熟オーシスト (Fig. 2) が存在し、未熟オーシストはヒトへの感染性がない。1個の成熟オーシストにはそれぞれ2個のスプロゾイトを有する2個のスプロシストが含まれている。ヒトに感染した場合、スプロゾイトは小腸粘膜細胞に侵入し栄養型となる。栄養型は無性生殖で多数のメロゾイトを形成し、このメロゾイトは他の小腸粘膜細胞へ侵入し栄養型となり上記の過程を繰り返す。一部のメロゾイトは有性生殖に移行してオーシストを形成する。サイクロスポーラ症の主症状は下痢で、腹痛、悪心、嘔吐、発熱を伴う場合もある。発展途上国から帰国した下痢患者で便から病原細菌が検出されない場合、下痢が遷延する場合、抗菌薬が無効な場合は、ジアルジア症やクリプトスポリジウム症の他に本症も疑って対応する必要がある。診断は便を顕微鏡で観察し、サイクロスポーラのオーシストを検出することで行われる。免疫能が正常な健康成人に感染した場合は自然治癒することが多い。薬剤治療を行う場合にはST合剤が有効である。日本でも輸入例を中心に散発的に報告されているが、サイクロスポーラ症と気付かれないうちに自然治癒する症例も多く存在するのではないかと推測される。今後医師や臨床検査技師間にサイクロスポーラ症の知識が普及すれば、報告される感染者数が増加するであろう。

診 断

輸入感染症の診断において重要なことは、疾患の存在を思いつくことである。当該疾患を思いつかなければ診断に至らず、その場合には正しい治療が行われない場合も想定される。まず、原則として、海外と関連した疾患で発熱があれば血液の細菌培養検査、下痢があれば便の細菌培養検査を必ず行う。その上でそれぞれの疾患に特異的な方法で診断する。輸入感染症の診断は一般の医療機関の能力を超える技術が必要なもの

もあり、各都道府県の衛生研究所や国立感染症研究所など他の施設などへ相談することも躊躇してはならない。なお、真菌であるコクシジオイデスの培養や同定は周囲環境の汚染や検査者への感染の危険性が高いことから、コクシジオイデス症を疑った場合には原則的に培養は行わず、どうしても培養を行う必要があるれば専門機関へ依頼する必要がある¹¹⁾。

治 療

Table 1に成人の上記6疾患のうち有効な抗病原体薬がある場合のその投与法の1例を示した。輸入感染症には特殊な治療を必要とする疾患がある。疑っている輸入感染症について治療経験がなければ、あるいはどのように治療してよいか判断できない場合は、輸入感染症の診療を行っている医療機関に尋ねるか診療を依頼することも重要である。

法的対応

輸入感染症のなかには、感染症法によって規定されている疾患が多く存在する¹⁴⁾。本稿で取り上げた疾患のなかでも鳥インフルエンザ (H5N1) は二類感染症に、コレラと腸チフス、パラチフスは三類感染症に、狂犬病とチクングニヤ熱は四類感染症に指定されている。さらにマラリアとコクシジオイデス症も四類感染症に指定されている。

二類感染症 (鳥インフルエンザ H5N1) : 患者、無症状病原体保有者、疑似症患者と診断した場合、本症による感染症死亡者の死体や本症で死亡した疑いの死体を診断した医師は、直ちに最寄りの保健所に届出る必要がある。

三類感染症 (コレラ, 腸チフス, パラチフス) : 患者、無症状病原体保有者と診断した場合、あるいはこれらによる感染症死亡者の死体やこれらによる感染症で死亡した疑いの死体であると判断した場合は、直ちに最寄りの保健所へ届出なければならない。

四類感染症（狂犬病，チクングニヤ熱，マラリア，コクシジオイデス症）：患者，無症状病原体保有者と診断した場合，あるいはこれらによる感染症死亡者の死体やこれらによる感染症で死亡した疑いの死体であると判断した場合は，直ちに最寄りの保健所へ届出なければならない。

文 献

- 1) PAHO, WHO : PAHO Responds to cholera outbreak on the island of Hispaniola ; http://new.paho.org/disasters/index.php?option=com_content&task=view&id=1423&Itemid=1.
- 2) CDC. Update : Cholera outbreak--Haiti, 2010. MMWR 2010 ; 59 : 1473—9.
- 3) Ohnishi K, Kimura K, Masuda M, Tsunoda T, Obana M, Yoshida H, *et al.* : Oral administration for fluoroquinolones in the treatment of typhoid fever and paratyphoid fever in Japan. *Int Med* 2000 ; 39 : 1044—8.
- 4) 森田昌知, 泉谷秀昌, 寺嶋 淳, 渡辺治雄 : ニューキノロン耐性チフス菌について. *病原微生物検出情報* 2009 ; 30 : 93.
- 5) 今村顕史, 水野芳樹, 大西健児, 相楽裕子 : 腸チフス・パラチフスに対する最近の治療 2005~2008 年—感染性腸炎研究会の調査から. *病原微生物検出情報* 2009 ; 30 : 93—5.
- 6) 高山直秀 : 海外渡航と腸チフスワクチン. *病原微生物検出情報* 2009 ; 30 : 95—6.
- 7) 国立感染症研究所ウイルス第一部 : チクングニヤウイルス感染症—*Chikungunya fever*—. <http://www.nih.go.jp/vir1/NVL/Aiphavirus/Chikungunyahtml.htm>.
- 8) Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, Romi R, Finarelli AC, Panning M, *et al.* : Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *Lancet* 2007 ; 370 : 1840—6.
- 9) 小橋健一郎, 中村 (内山) ふくみ, 大西健児 : インドネシアのフローレス島で感染した日本人チクングニヤ熱の 1 例. *感染症誌* 2010 ; 84 : 457—9.
- 10) WHO. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A/(H5N1) reported to WHO ; http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2010_12_08/en/index.html.
- 11) 亀井克彦 : コクシジオイデス症ならびにパラコクシジオイデス症. *日本臨牀* 2000 ; 68 : 267—70.
- 12) CDC : Defeating cholera: clinical presentation and management for Haiti cholera outbreak, 2010 ; <http://www.cdc.gov/haiticholera/clinicalmanagement/>
- 13) 感染性腸炎研究会腸チフス・パラチフスの治療に関する研究 (改訂 7 版案) 感染性腸炎研究会総会 2009 年度総会資料.
- 14) 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 <http://mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01.html>.

Notable Imported Infectious Diseases

Kenji OHNISHI

Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Bokutoh General Hospital

Japanese doctors are somewhat unfamiliar with imported infectious diseases, however, the following imported infectious diseases are notable : cholera, which is currently endemic in Haiti and which there is a possibility of it being imported to Japan from endemic areas ; typhoid fever and paratyphoid fever, whose causative organisms showing low sensitivity to fluoroquinolones have become predominant ; rabies, which exhibits a high mortality ; avian influenza H5N1, which has the possibility of changing into a new type of human influenza ; chikungunya fever, in which the number of Japanese patients is increasing ; and cyclosporiasis, which led to a number of food poisonings in the USA and Canada, and as a growing number of Japanese travel abroad, the number of infected Japanese patients returning from endemic areas will increase. It is thus important to identify the presence of these diseases on diagnosis.