

ボツリヌス症

botulism

病原物質：栄養型ボツリヌス菌が産生する神経毒素 (A～G 型)

Clostridium botulinum type A～G

好発年齢：なし

性 差：なし

分 布：毒素を産生する菌は、世界各地の河川の泥、土壤中に芽胞として存在する。

(注)本疾患は通常のボツリヌス症の感染経路によるもの以外について記載した

図1 ボツリヌス毒素特有の腹部筋肉の弛緩性麻痺(腹部の陥凹)がみられる



●感染経路

- 毒素, または多量の芽胞の食品, 飲料水等への混入, または噴霧による

●潜伏期間

- 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

●感染(有症)期間

- 抗毒素治療の開始時期やICU等における治療法により異なり, 一概に言えない
- 入院期間は, 治療開始時期や治療法により異なり, 長期では数か月に及ぶ例もある

●症状

全身の横紋筋および平滑筋の弛緩性麻痺に伴う以下の症状

- 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
- 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
- 呼吸器の障害: 呼吸筋麻痺, 呼吸困難
- 運動筋の障害: 四肢筋力の低下, 歩行障害など
- 血圧調節障害: 立ちくらみ(起立性低血圧)

●オーダーする検査

- 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
- 毒素の検出: 毒素の確認はマウスを用いた方法。毒素を含む検体をマウスの腹腔内に注射するとボツリヌス毒素特有の腹部筋肉の弛緩性麻痺(腹部の陥凹)がみられ(図1), 毒素が多い場合には呼吸困難を呈して死亡する。他方, マウスに抗毒素をあらかじめ注射した後, 検体を注した場合は, 毒素は抗毒素で中和されるため発症しない
- 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
- 筋電図: 筋電図により brief-duration, small-amplitude, overly-abundant motor-unit action potentials(BSAP)や post titanic facilitation などの特徴的なパターンが観察される場合もある(図2)

●確定診断のポイント

- 運動筋の麻痺(全身性, 弛緩性)等の所見に基づいてボツリヌス症の臨床診断がなされた際, 患者の血清および食品, 飲料水などの毒素検査を行う

●治療のポイント

- 呼吸管理(気道の確保: 気管内挿管および人工呼吸器)と共に抗毒素療法をすみやかに実施する
- 抗生物質は毒素に対して無効であるが, 乳児ボツリヌス症など患者の糞便中に栄養型菌または芽胞が放出される際などの二次感染予防には使用する場合もある

感染症法

●報告の基準

感染症法では、乳児ボツリヌス症が4類の疾患であるが、乳児ボツリヌス症以外のボツリヌス症は規定がない。

なお、食事性ボツリヌス症は食品衛生法の食中毒疾患として扱われている。報告の基準は「乳児ボツリヌス症」を参照

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、①ボツリヌス食中毒(foodborne botulism : 食事性ボツリヌス症)、②乳児ボツリヌス症(infant botulism)、③創傷ボツリヌス症(wound botulism)、④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。

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。

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 $B < A < E < F < C < D$ 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。

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。

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。

診断と治療

臨床症状

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

・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。

・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

・呼吸器の障害：呼吸筋麻痺、呼吸困難

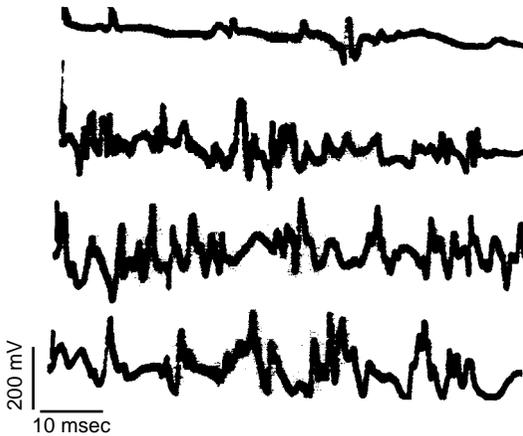


図2 臨床的に神経筋伝達の障害が認められた乳児ボツリヌス症例にみられた、特徴的な筋電図のパターン
(上から Brief-duration, small-amplitude, overly-abundant motor-unit action potentials)
Arnon SS *et al* : JAMA 1977 ; 237 : 1946 1951.

- 運動筋の障害：四肢筋力の低下，歩行障害など
- 血圧調節障害：立ちくらみ（起立性低血圧）

検査所見

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（図1）。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。
- 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（図2）。

診断・鑑別診断

● 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。

● 鑑別診断

ギラン・バレー症候群，重症筋無力症，イトトン・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

治療

● 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筋障害を増強させる恐れがあり注意が必要である。

● 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．

● 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．

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.

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．

(高橋元秀，岩城正昭，荒川宜親：国立感染症研究所細菌第二部)