

## 話題の感染症

## 注目すべき輸入感染症、メリオイドーシス

## Melioidosis ; A notable imported infectious disease

くら た きよ こ なり た かず より  
倉 田 季代子<sup>1)</sup> : 成 田 和 順<sup>2)</sup>  
Kiyoko KURATA Kazuyori NARITA

## はじめに

メリオイドーシス(類鼻疽)はグラム陰性桿菌である *Burkholderia pseudomallei* によって引き起こされる感染症である。本国では感染症法により、4類感染症に指定されている。北部オーストラリアとタイ北東部が高頻度発生域として有名だが、近年はより広い地域において疾患の発生が報告されている。不顕性感染が多いとされているが、糖尿病などの基礎疾患を有する患者に発症すると肺炎や全身性多発膿瘍を生じ、死亡率が高い重症感染症である。細胞内寄生菌としての特徴を持ち、長期の経過をたどることもある。わが国ではこれまでに輸入感染症として10例の報告があるが、今後国内でも本疾患が増加してくる可能性があり、十分留意しておく必要がある。

## I. 歴史的背景

メリオイドーシス(類鼻疽)は *Burkholderia Pseudomallei* によって生じる感染症である。*B. pseudomallei* は1911年にWhitmoreとKrishnaswamiによりビルマ(現ミャンマー)のラングーンにて、鼻疽(glanders)に類似した経過をとり死亡した患者より初めて分離され、報告された<sup>1)</sup>。当時は *Bacillus pseudomallei* と命名され、その後 *Pseudomonas pseudomallei* と呼ばれていたが、1993年に分類が見直され、*Burkholderia* 属となった。1921年にStantonおよびFletcherらが、本菌による感染症をメリオイドーシス(Melioidosis)と命名した。語源はギリシャ

語であり、ロバのジステンパー(melis = a distemper of asses、鼻疽を指す)に似た(eidos = resemblance)、という意味である。日本では従来類鼻疽と呼ばれているが、近年では一般的にメリオイドーシスと呼称されることが多い。

## II. 疫学

*B. pseudomallei* は亜熱帯地域の土壌や、田圃などの水の流れた所から検出され<sup>2)</sup>、日本国内では確認されていない。わが国ではこれまでに自験例も含め<sup>3)</sup>、いずれも輸入感染症として10例の報告がある。メリオイドーシスの最大の発生域はタイ北東部と北部オーストラリアであり(図1)<sup>4)</sup>、平均発生率(10万人対/年)はタイ北東部で12.7人(1997年~2006年)<sup>5)</sup>、北部オーストラリアで16.5人(1989年~1999年)<sup>6)</sup>であった。これらの地域においては、*B. pseudomallei* は重症感染症の原因として一般的な市中病原体であり、タイ北東部では市中敗血症の20%、死亡した市中敗血症の39%、死亡した市中肺炎の36%がメリオイドーシスによる。北部オーストラリアでも死亡した市中肺炎の原因として最多である。東南アジアのその他の国々(マレーシアやシンガポール、ベトナム、カンボジア、ラオス等)も発生域として認識されているが、近年は中国南部やインド大陸の国々、香港、台湾などにも拡大したと報告されている。さらに、アフリカや南アメリカにおいても症例が散見されている地域があり、今後より広範な地域において発生が確認されると予想される(図1)<sup>4)</sup>。

1) 平塚共済病院 呼吸器科

2) 同 臨床検査科細菌検査室  
〒254-8502 神奈川県平塚市追分9-11

1) Department of Respiratory Medicine, Hiratsuka Kyosai Hospital

2) Department of Clinical Laboratory Medicine, Hiratsuka Kyosai Hospital  
(9-11, Oiwake, Hiratsuka-shi, Kanagawa)

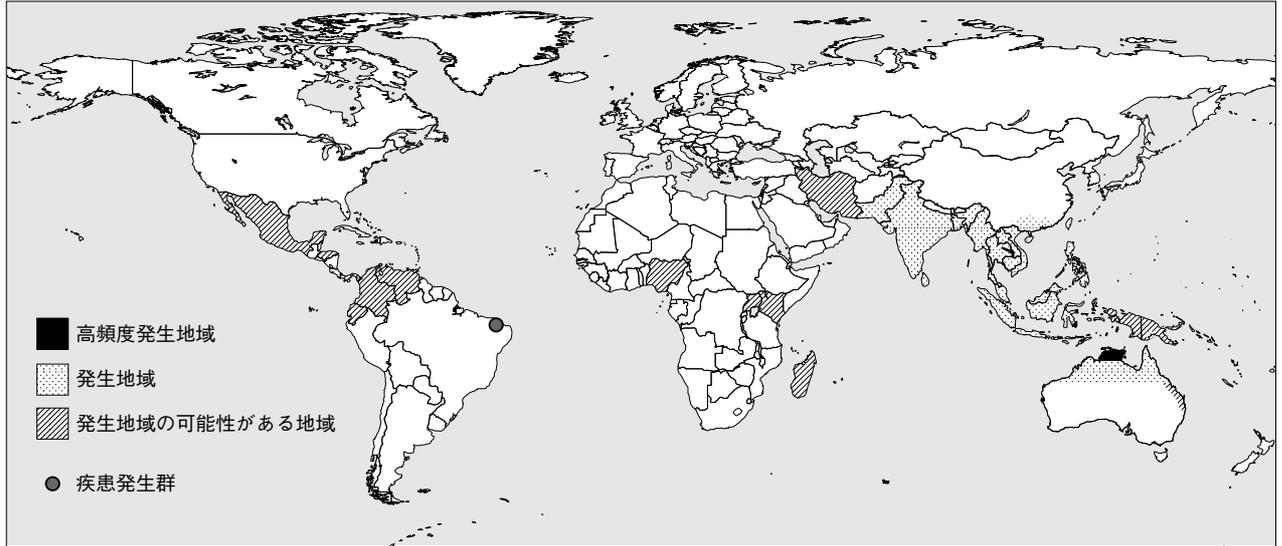


図1 メリオイドーシスの世界分布 (文献4より改変)

タイ北東部、オーストラリアが主な発生地域だが、より広域でメリオイドーシスの発生が確認されつつある

### Ⅲ. 細菌の特徴

*B. pseudomallei* のゲノムは非常に複雑な配列をしており、ほとんどの部位は Burkholderia 属の他の細菌と共通しているが、一部に変領域を持つ。この部分には他の細菌由来の DNA を含む複数の遺伝子島が存在し、細菌の毒性や感染力に影響しているのではないかとされている<sup>4)</sup>。さらに、一人の患者から分離した菌の中でもその遺伝子配列は多様性に富んでおり、宿主内で細菌が進化する能力があることが予想されている。

*B. pseudomallei* は鞭毛を持ち、運動性を有する好気性ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌である。また、結核菌などと同じ細胞内寄生菌であり、種々の食細胞や非食細胞内に侵入し、細胞内で長期間生存することが可能であり、このことが本菌の病原性の重要な因子となっている。細胞内で増幅するとアクチンフィラメントから成る鞭毛を誘導し、移動が可能となり、他の細胞へ感染を広げていく。*B. pseudomallei* の感染に対して宿主は複雑な免疫反応を生じるが、結核菌への反応と同じく、中心となるのは I 型および II 型のインターフェロンによって惹起される反応であると言われている<sup>7)</sup>。本菌は宿主の栄養欠乏状態や消毒液中、酸性あるいはアルカリ性環境などでも死滅せず、また、バイオフィルムを形成する

ことで抗菌薬に対し高度の耐性を示す。毒性 (virulence) の強さは分離株によって異なり、経過にも影響を与える。

*B. pseudomallei* は、グラム染色では培養初期には両端が濃染し (両極染色)、48 時間以上培養すると菌体が楕円形状に丸みを帯び、安全ピン様に見える (図2)。本菌は血液寒天培地、チョコレート寒天培地、EMB 培地、MacConkey 培地等によく発育し、SS 寒天培地には発育しない。選択分離には Ash-down 選択培地などが利用される<sup>8)</sup>。培養を開始すると最初はスムーズ型のコロニーを形成するが、培養開始数日後にムコイド状となり、1 週間程で放射状の皺を有する特徴的なコロニーを生じることが多い (図3)。これらグラム染色所見やコロニーの形状は本疾患を診断する上での参考所見となる。同定

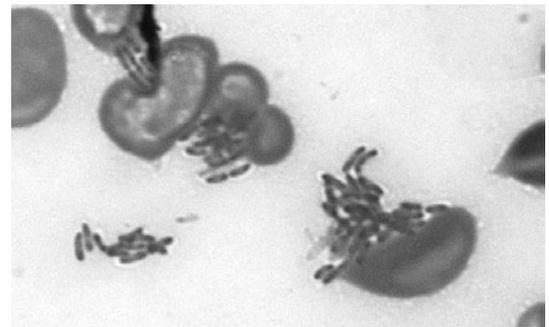


図2 *B. pseudomallei* のグラム染色所見 (自験例より)

両極染色を示し、安全ピン状の形態をしたグラム陰性桿菌を認める

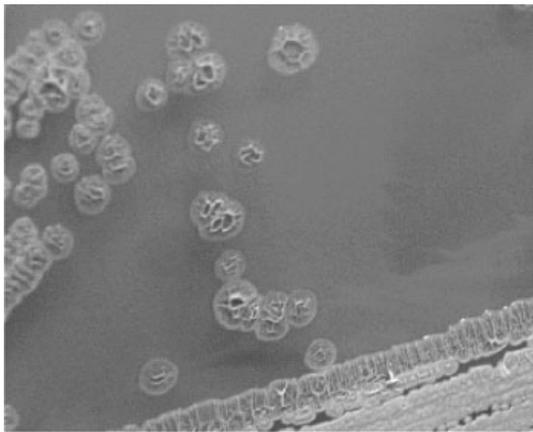


図3 *B. pseudomallei*のコロニー所見 (BPSA寒天培地上)  
国立感染症研究所・細菌第二部、堀野敦子先生より寄贈  
培養開始後1週間程で、特徴的な放射状の皺のよった  
コロニーを形成する

は市販のグラム陰性非発酵菌用の細菌同定キット、API 20NE (シメックス・ビオメリュー) などを用いて行うことが可能である。

*Burkholderia thailandensis* は病原性は非常に低いものの、メリオイドーシス発生地域の土壌などから検出されることが多い菌であり、*B. pseudomallei* の近縁であるため区別が必要である。これら二菌は、アラビノース分解能の違いにより区別される (*B. pseudomallei* が陰性、*B. thailandensis* が陽性である)。*B. pseudomallei* の遺伝子検出法としては、PCR法、LAMP法、Real-time PCR法などがあるが、定法として診断に用いられているものはない。国立感染症研究所では本菌が疑われる場合に、補助的にLAMP法が使用されている。

*B. pseudomallei* は感染症法により特定病原体第三種に指定されており、バイオセーフティーレベルは最も高いBSL3である。検査室内での検体の取り扱いには十分注意が必要であり、作業はBSL2実験室内の安全キャビネットで行う。本菌が検出された場合には1週間以内に保健所に届ける必要がある。また、米国においては生物学的テロに使用される可能性がある菌として、CDCによるcategory Bに分類されている<sup>9)</sup>。

#### IV. 疾患の特徴

*B. pseudomallei* は汚染された土壌や水に接触する人に感染を生じ、子供も含め、基礎疾患のない健常

者にもメリオイドーシスを発症するが、ほとんどの場合は不顕性感染であると考えられている。実際に、タイ北東部における調査では、現地住民の半数以上が間接赤血球凝集反応にて陽性を示す<sup>10)</sup>。発症者の約8割は糖尿病やアルコール多飲、慢性肺疾患、慢性腎疾患などの基礎疾患を有し、これらの患者における好中球機能低下とメリオイドーシス発症の関連が疑われている。その他に副腎皮質ステロイド治療や悪性腫瘍もリスクファクターである。特に糖尿病はメリオイドーシス患者の約4割に認められ、非常に多い<sup>11)</sup>。発症した場合には、急性型、亜急性型、2か月以上症状が持続する慢性型とさまざまな経過をとり、症例の経過に影響を与える因子として、体内へ入る菌量や、感染した菌株のvirulence、宿主の免疫状態が言われている。最も影響が大きいのは宿主の免疫状態であり、重症化するのほとんどが基礎疾患を有する患者である。*B. pseudomallei* への暴露後、一部は潜伏感染を生じることがあり、後に再燃して長期間の経過をたどる。中には約60年の潜伏感染を経て発症した症例も報告されている<sup>12)</sup>。ベトナム戦争の際にはヘリコプターが巻き上げる粉塵を吸入した米国兵の多くが本疾患を発症し、また、20万人を超える兵士が血清学的に抗体陽性となったため、潜伏感染を経て後に本症が再燃することが危惧され、“ベトナムの時限爆弾”と呼ばれ有名になった。

メリオイドーシスの感染経路には、主に、損傷皮膚などからの経皮感染、菌を含む粉塵を吸入することにより起こる経気道的感染、汚染飲料水などを摂取することで生じる経口感染があり(図4)<sup>2)</sup>、その他にまれではあるが、性行為による感染や乳腺炎の母親から母乳を介して乳児に感染した例が報告されている。発症時期は約8割が雨季であり、この時期には肺炎として発症する症例が多いため、経気道感染の増加が疑われている<sup>13)</sup>。また、津波や洪水などの自然災害後にも感染者数が増加することが知られている。報告によれば、感染から発病への潜伏期間は1～21日(平均9日)である<sup>14)</sup>。

皮膚損傷部への感染や、肺炎などの局所感染巣から菌血症に至ると重症化し、血行性に肺や肝臓、脾臓、腎臓、前立腺などの諸臓器に全身性播種を起こし膿瘍を形成する(図4)。また、血行性播種により骨髄炎や感染性関節炎を生じることが比較的一般

的である(図5)。中枢神経系へ進展し、脳脊髄炎を起こすことも数%に認められ、その場合には脳幹が好発部位である。

北部オーストラリアで行われた20年間(1989年～2009年)に渡る調査では<sup>11)</sup>、初感染巣としては、肺炎が約5割を占め、その他泌尿器生殖器系感染が14%、皮膚感染が13%、感染巣不明の菌血症が13%、敗血症性関節炎・骨髄炎が4%との結果であった。初診時に菌血症を有する例が約半数と多数であり、敗血症性ショックに至る例が5分の1程度と非常に多かった。同文献によれば、近年は診断や抗菌薬治療の改善、また、人工透析などを含む集学的治療へのアクセスが改善したことにより、全体の死亡率は最近5年間では約9%まで低下してきているが、最初の5年間では死亡率が全体の30%と高率であった。敗血症性ショックを伴う場合には、最近の5年

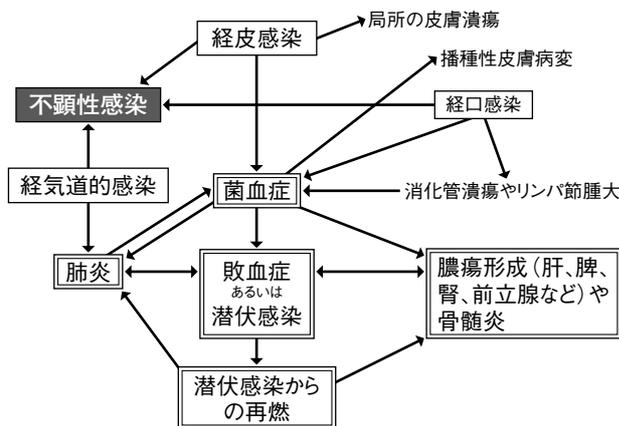


図4 メリオイドーシスの発病機序(文献2より改変)

感染経路には経皮感染、経気道的感染、経口感染があり、多くは不顕性感染となる。肺炎などの局所感染巣を形成し、さらに菌血症に至ると全身臓器に膿瘍を形成する。一部は潜伏感染を経て後に再燃する。

間でも約3割の患者が致死的経過をとっており、未だ死亡率は高い。

オーストラリアと東南アジアにおけるメリオイドーシスの違いとして、タイやカンボジアでは小児のメリオイドーシスの約4割に *B. pseudomallei* による化膿性耳下腺炎が認められることが特筆され<sup>2)</sup>、汚染水を経口摂取していることが原因として疑われている<sup>15)</sup>。前述の通り、メリオイドーシスは全身に病巣を形成し、罹患臓器としては肺が最も多い。画像上はさまざまな程度の浸潤影を呈するが、慢性型の患者の多くは発熱や体重減少などの症状と共に、空洞を伴う上葉の浸潤影を呈することが多く<sup>16)</sup>(図6)、病理学的にも中心に壊死を伴う類上非肉芽腫を形成するため<sup>17)</sup>、肺結核に間違われることが多

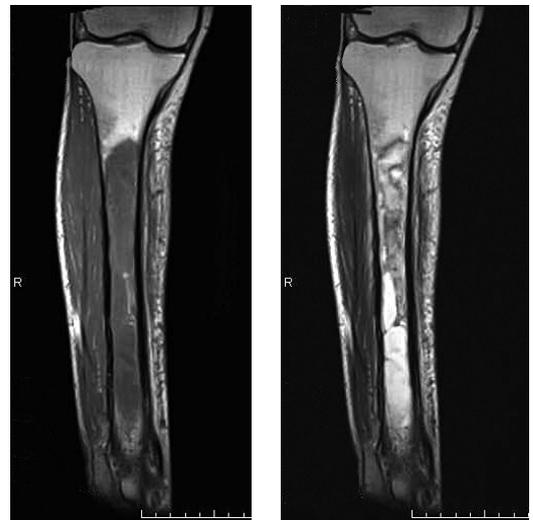


図5 血行性播種により生じた骨髄炎(自験例より)

MRIにて右脛骨にT1強調像(左)で低信号、T2強調像(右)で高信号を呈する異常域を認める

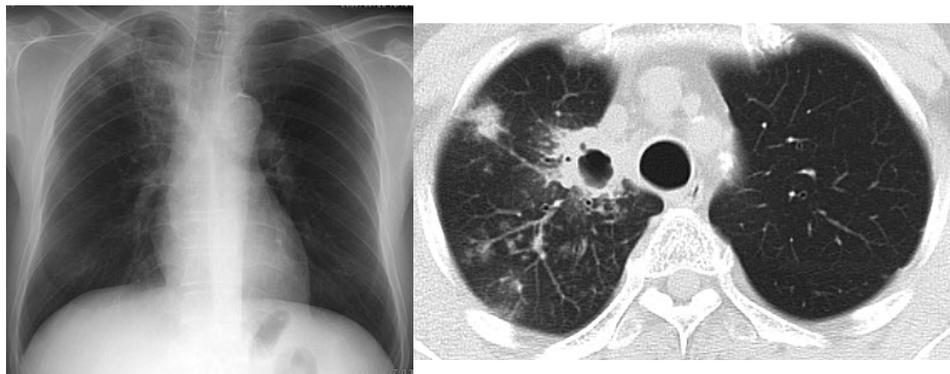


図6 慢性型に多いとされる上葉の空洞性病変(自験例より)  
非常に肺結核に類似した画像所見である

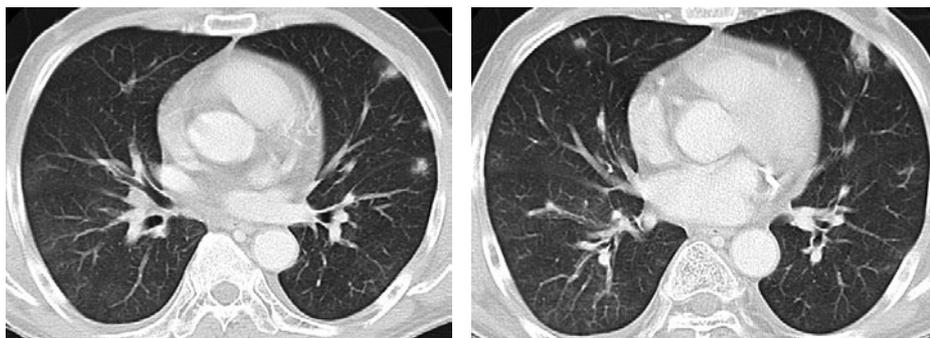


図7 血行性播種により生じる敗血症性肺塞栓（自験例より）  
胸膜直下に多発性の結節性浸潤影を認める

い。また、菌血症を伴う症例では血行性播種により、しばしば敗血症性肺塞栓を生じ、画像上は多発性の結節影を呈し（図7）、内部に空洞化を認めることもある。また、肺膿瘍や膿胸は急性型、亜急性型、慢性型のいずれにおいても認められる。

## V. 診断

本疾患の国内における認知度はまだまだ十分でなく、診断において最も重要なのは流行域への渡航歴などの問診を必ず行い、本疾患を念頭において培養検査を開始することである。培養検査が行われなければ本疾患の診断を行うことは極めて困難である。診断が遅れることにより敗血症に移行し、予後不良となる。メリオイドーシスと診断された場合には、CTや超音波検査などにより全身の病巣検索を行う必要がある。なお、本菌が検出された場合には、分離株によって通常とは異なる薬剤感受性を示すこともあるため、薬剤感受性試験を行うことも非常に重要である。

## VI. 治療と経過

メリオイドーシスは非常に長い経過をとることが多く、治療には長期間を要する。従来 *B. pseudomallei* はペニシリン、第1・2世代セフェム、アミノグリコシドなど種々の抗菌薬に耐性を示し、有効な抗菌薬は非常に限られている。治療を開始する際は、最低10日から14日の初期療法を行い、重症例や、深部膿瘍、骨髓炎、敗血症性関節炎などを合併している場合には初期療法を合計4週から8週間継続することが推奨されている（図8）<sup>4)</sup>。ドレナージが可

初期療法 少なくとも10-14日間	
セフトアジジム	50mg/Kg、2gまで 6時間毎 あるいは
メロペネム	25mg/Kg、1gまで 8時間毎 あるいは
イミペネム	25mg/Kg、1gまで 6時間毎
±	
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	40/8mg/Kg、1600/320mgまで 12時間毎
維持療法 少なくとも3か月間	
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	40/8mg/Kg、1600/320mgまで 12時間毎
±	
ドキシサイクリン	2mg/Kg、100mgまで 12時間毎

図8 推奨されている治療法（文献4より改変）

治療開始時にはセフトアジジム、メロペネム、イミペネム・シラスタチンのいずれかによる初期療法を最低10～14日間行い、さらにスルファメトキサゾール・トリメトプリムによる維持療法を最低3カ月継続することが推奨されている

能な病巣に対してはドレナージを行うことも重要である。治療開始から解熱までの期間は平均9日であり、比較的長期を要する。初期療法の後にはさらに維持療法を3カ月から6カ月行う必要があるが、維持療法を行っても再発率が約10%と高率であり<sup>14)</sup>、メリオイドーシスは非常に再発の多い感染症である。コンプライアンス不良例や維持療法が8週間未満の場合には、より再発率が高い。

初期療法にはセフトアジジム (Ceftazidime ; CAZ)、あるいはメロペネム (Meropenem ; MEPM)、イミペネム・シラスタチン (Imipenem-Cilastatin ; IPM/CS) の投与が推奨されており、また、これにスルファメトキサゾール・トリメトプリム (Sulfamethoxazole-Trimethoprim ; ST) を併用することもある。CAZに比較し、MEPMやIPM/CS等のカルバペネム系薬剤は、最小発育阻止濃度が低く、in-vitroではより高い効果が認められたものの、タイで行われた大規模研究ではIPM/CSとCAZの間に生存率の有意

差は認められなかった<sup>18)</sup>。経口抗菌薬による維持療法はSTの単剤で行うか、STにドキシサイクリン(Doxycycline ; DOXY)を追加した二剤併用で行う。妊婦などの場合には、STに代用してアモキシシリン・クラバン酸(Amoxicillin-clavulanate ; AMPC/CVA)を用いることもあるが、STに比べ再発率は高い。*B. pseudomallei*のカルバペネム系薬剤に対する耐性はこれまで報告がなく、CAZに対しても自然耐性を示すことはほとんどない。ただし、近年、本菌はまれにCAZに対して治療中に耐性を獲得していくことがあると報告されており、単剤治療が行われている場合や、再燃により複数回CAZが使用されている患者に対しては注意が必要である<sup>19), 20)</sup>。実際に、オーストラリアでは重症例や治療失敗例に対してはカルバペネム系薬剤が選択されている。また、タイからの報告によると13%の分離株がSTに対して耐性を示しており<sup>21)</sup>、薬剤感受性試験は必ず行う必要がある。フルオロキノロン系抗菌薬は、細胞内移行性が高く、*in vitro*で一部の分離株が感受性を示すものの、実際の臨床試験では再発率が約30%と高率であったため、推奨されている抗菌薬に対して耐性を示す場合や副作用で使用できない場合を除き、選択するべきではない<sup>22)</sup>。

*B. pseudomallei*は本国の自然環境からは検出されず、今後も問題になるのは主に輸入感染症としての発症と予想される。糖尿病などのハイリスク患者がメリオイドーシス発生地域へ渡航する場合などには、汚染土壌や汚染水への接触や摂取、粉塵吸入には注意をする必要があり、渡航者などに対する啓蒙が必要だろう。*B. pseudomallei*に対するワクチン開発が進められているが、現時点では臨床上用いられているものはない。

## おわりに

疾患発生地域の拡大や、同地域への渡航者の増加、海外からの移住者の増加、糖尿病患者の増加などにより、今後わが国でもメリオイドーシスの報告数が増加してくることが予想される。しかし、日本における本疾患の認知度はまだ低く、それ故に診断が遅れ、患者が重症化することが懸念される。慢性型の場合には、わが国にまだ多く存在する結核症に類似した全身症状や肺画像所見を呈するこ

とも多く、鑑別が必要である。基本的な事項であるが、正確な診断を行うためには本疾患を念頭におき、渡航歴などの問診や、培養検査を行うことが非常に重要である。

## 文 献

- Whitmore A, Kirshnaswami CS : An account of the discovery of a hitherto undescribed infective disease occurring among the population of Rangoon. *Indian Med Gaz* **47** : 262-267, 1912.
- Currie BJ : *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia mallei* : melioidosis and glanders. In : Mandell GL, Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Elsevier Inc. Philadelphia. pp2622-2632, 2005.
- 倉田季代子, 吉村信行, 堀野敦子, 他 : ベトナムから帰国後空洞病変で発症し、再燃時多発肺結節を認めたメリオイドーシスの1例. *日呼吸会誌* **49** : 443-448, 2011.
- Wiersinga WJ, Currie BJ, Peacock SJ : Melioidosis. *N Engl J Med*. **367** : 1035-1044, 2012.
- Limmathurotsakul D, Wongratanacheewin S, Teerawattanasook N, et al : Increasing Incidence of Human Melioidosis in Northeast Thailand. *Am J Trop Med Hyg*. **82** : 1113-1117, 2010.
- Cheng AC, Currie BJ : Melioidosis : Epidemiology, pathophysiology, and management. *Clin Microbiol Rev*. **18** : 383-416, 2005.
- Koh GC, Schreiber MF, Bautista R, et al : Host responses to melioidosis and tuberculosis are both dominated by interferon-mediated signaling. *PLoS One*. **8** : e54961, 2013.
- 畠山薫, 堀野敦子. : 病原体検出マニュアル, 類鼻疽(メリオイドーシス). 国立感染症研究所ホームページ
- Larsen JC, Johnson NH. : Pathogenesis of *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia mallei*. *Mil Med*. **174** : 647-651, 2009.
- Suputtamongkol Y, Hall AJ, Dance DA, et al : The epidemiology of melioidosis in Ubon Ratchatani, northeast Thailand. *Int J Epidemiol*. **23** : 1082-1090, 1994.
- Currie BJ, Ward L, Cheng AC : The epidemiology and clinical spectrum of Melioidosis : 540 cases from the 20 year Darwin prospective study. *PLoS Negl Trop Dis*. **4** : e900, 2010.
- Ngauy V, Lemeshev Y, Sadkowski L, et al : Cutaneous melioidosis in a man who was taken as a prisoner of war by the Japanese during World War II. *J Clin Microbiol*. **43** : 970-972, 2005.
- Currie BJ : Melioidosis : an important cause of pneumonia in residents of and travellers returned from endemic regions. *Eur Respir J*. **22** : 542-550, 2003.
- Currie BJ, Fisher DA, Anstey NM, et al : Melioidosis : acute and chronic disease, relapse and re-activation. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. **94** : 301-304, 2000.

- 15) Stoesser N, Pocock J, Moore CE, et al : Pediatric suppurative parotitis in Cambodia between 2007 and 2011. *Pediatr Infect Dis J.* **31** : 865-868, 2012.
- 16) Meumann EM, Cheng AC, Ward L, et al : Clinical features and epidemiology of melioidosis pneumonia : results from a 21-year study and review of the literature. *Clin Infect Dis.* **54** : 362-369, 2012.
- 17) Wong KT, Puthuchery SD, Vadivelu J. : The histopathology of human melioidosis. *Histopathology.* **26** : 51-55, 1995.
- 18) Simpson AJ, Suputtamongkol Y, Smith MD, et al : Comparison of imipenem and ceftazidime as therapy for severe melioidosis. *Clin Infect Dis.* **29** : 381-387, 1999.
- 19) Sarovich DS, Price EP, Von Schulze AT, et al : Characterization of ceftazidime resistance mechanisms in clinical isolates of *Burkholderia pseudomallei* from Australia. *PLoS One.* **7** : e30789, 2012.
- 20) Wuthiekanun V, Amornchai P, Saiprom N, et al : Survey of antimicrobial resistance in clinical *Burkholderia pseudomallei* isolates over two decades in Northeast Thailand. *Antimicrob Agents Chemother.* **55** : 5388-5391, 2011.
- 21) Wuthiekanun V, Cheng AC, Chierakul W, et al : Trimethoprim/sulfamethoxazole resistance in clinical isolates of *Burkholderia pseudomallei*. *J Antimicrob Chemother.* **55** : 1029-1031, 2005.
- 22) Chaowagul W, Suputtamongkul Y, Smith MD, et al : Oral fluoroquinolones for maintenance treatment of melioidosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* **91** : 599-601, 1997.