百日咳レファレンスセンター

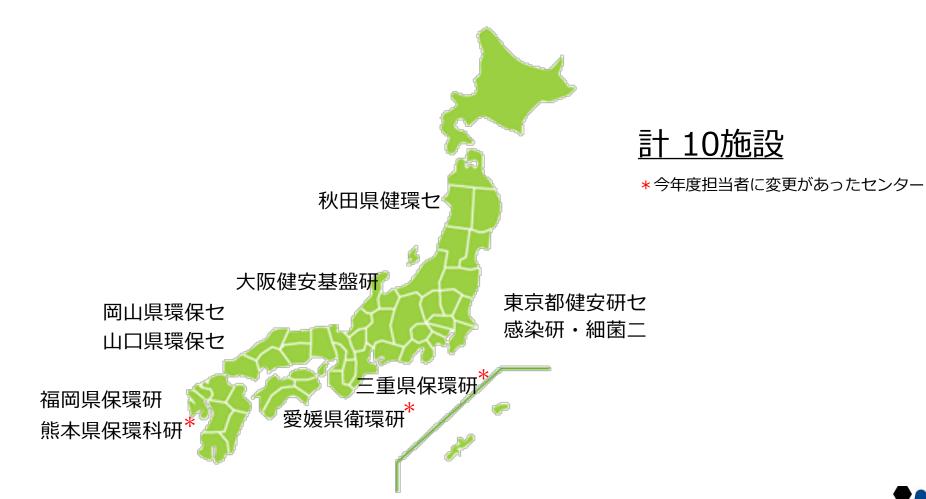
- 1. 活動報告と計画
- 2. 国内外の百日咳流行状況
- 3. 令和6年度 百日咳遺伝子検査EQAプログラム

国立感染症研究所 細菌第二部 第一室 小出健太郎、後藤雅貴、大塚菜緒

1. 活動報告と計画



百日咳レファレンスセンター





令和5年度の活動報告

レファレンス関係の分与実績

	レファレンス	地方衛生研究	ー その他	
L		レファレンスセンター	地衛研	— -C 07個
Bordetella holm	esii-LAMPキット	1		
4Plexリアルタ	for Applied Biosystems	2	1	
イムPCRキット	for Roche LC	1		
マクロライド耐性	菌遺伝子検出キット		1	
B. parapertussis	positive control DNA			1
計		4	2	1

● 百日咳に関する情報還元

- 病原体検出マニュアル 百日咳 第4.0版(2024年3月改訂)
- Kamachi K, Koide K, Otsuka N, Goto M, Kenri T. Whole-Genome Analysis of *Bordetella pertussis* MT27 Isolates from School-Associated Outbreaks: Single-Nucleotide Polymorphism Diversity and Threshold of the Outbreak Strains. Microbiol Spectr. 2023:e0406522.
- Otsuka N, Koide K, Goto M, Kamachi K, Kenri T. Fim3-dependent autoagglutination of *Bordetella pertussis*. Scientific reports. 2023;13(1):7629.



令和6年度の活動計画

- 1) 百日咳検査体制の強化・拡充 (継続)
 - 地方衛生研究所にレファレンスと検査キットの配布

マクロライド耐性菌遺伝子検出キットはレファレンスセンター以外の地研にも配布しています





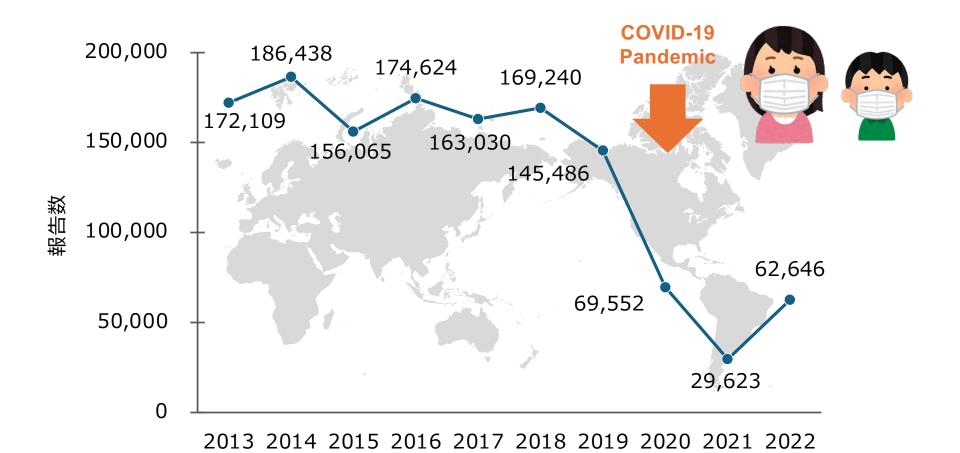
- 2) 百日咳病原体サーベイランス
 - 百日咳流行株の分子疫学
 - マクロライド耐性百日咳菌



2. 国内外の百日咳流行状況



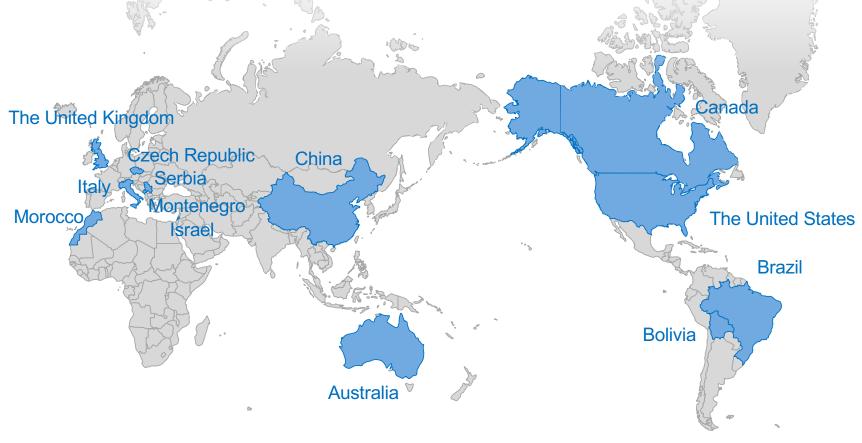
世界の百日咳報告数





世界の流行状況

2023-2024年に百日咳感染者数の急激な上昇が報告された国



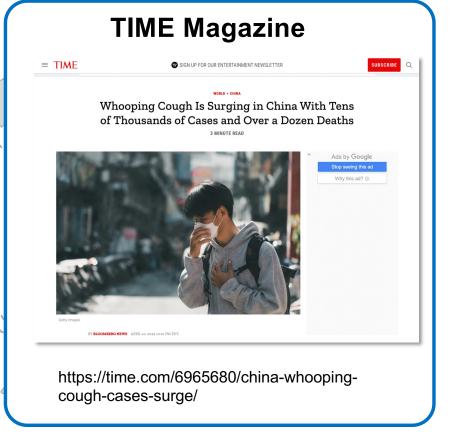


https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/increase-pertussis-cases-eueea 他8報

世界の流行状況

2023-2024年に百日咳感染者数の急激な上昇が報告された国

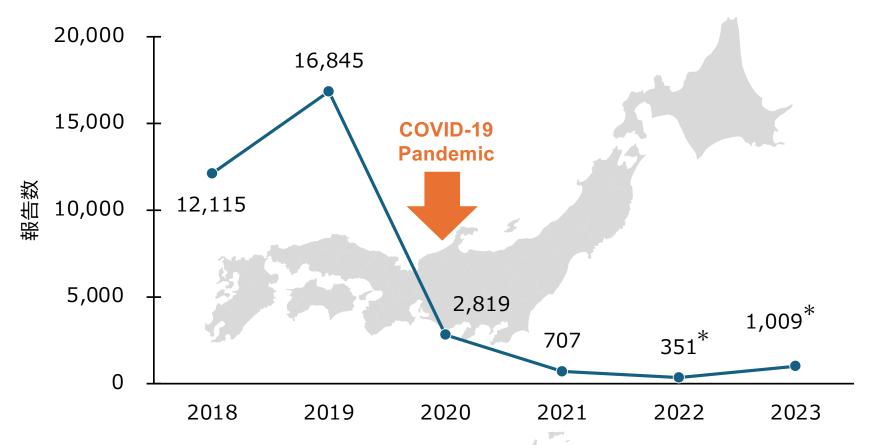






https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/increase-pertussis-cases-eueea 他8報

日本国内の百日咳報告数

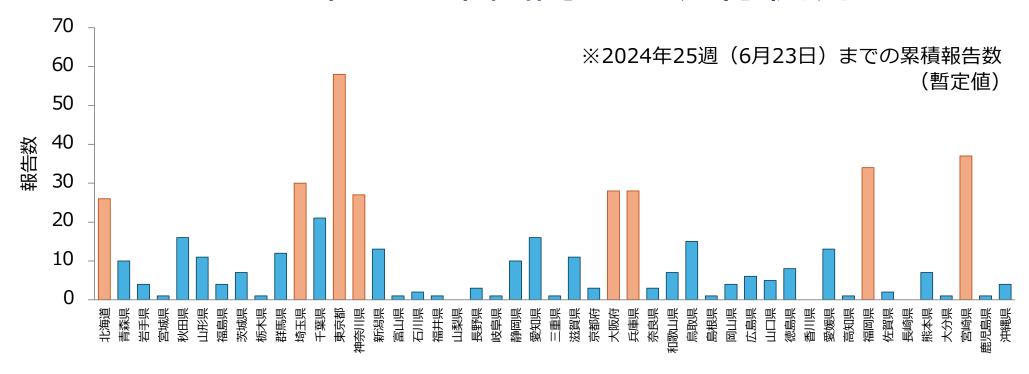


*暫定値

https://www.niid.go.jp/niid/ja/idwr.html



2024年の日本国内での流行状況



- 人口の多い都道府県からは散発的な百日咳患者報告が続いている
- 人口10万人あたりの報告数は秋田、山形、鳥取、徳島、愛媛、宮崎で多い



世界的にパラ百日咳菌が流行

- パラ百日咳菌 (B. parapertussis)は 百日咳の原因菌のひとつ
- パラ百日咳菌と百日咳菌を臨床症状から鑑別することは不可能
- LAMP法では検出されない
- アメリカでは、2022年から2023年にかけて検出されたBordetella spp.の95%がパラ百日咳菌 (Noble BA, et al. Emerg Infect Dis. 2024)

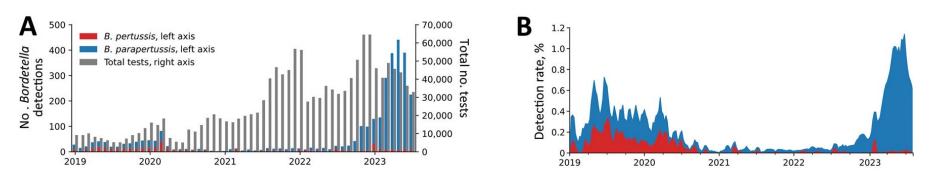


図. アメリカにおける百日咳菌およびパラ百日咳菌の検出数および検出率(2019年1月~2023年7月)。A) 1ヵ月あたりの百日咳菌またはパラ百日咳菌の総検査数および陽性検査数。B) 百日咳菌およびパラ百日咳菌の検出率 Noble BA, et al. Emerg Infect Dis. 2024



3. 百日咳遺伝子検査EQAプログラム



背景と目的

リアルタイムPCRをはじめとした百日咳の遺伝子検査は、感度・特異度・迅速性に優れ、市販装置・キットやin-house検査法が多く開発されている。百日咳レファレンスセンターでも遺伝子検査系を共同開発してきたが、これまで各機関における外部精度評価は実施されていなかった。

COVID-19流行とともに国内健常者における百日咳保有抗体価が低下しているとの指摘もあり、現在は百日咳の流行リスクが高い状況にある。

- 各地衛研において現在の百日咳検査の実施手順を確認する
- 百日咳菌(B. pertussis)検出の感度、特異度、再現性を評価する
- 百日咳菌と類縁菌 (*B. parapertussis*, *B. holmesii*) の鑑別ができるか 評価する
- 検体受け入れから結果返却までにかかる時間等を確認し、各機関でより 良い検査体制を考える



研究デザインと方法

もしかして

管内で百日咳集団感染が発生!病原体検査を依頼される…かもしれない!?

参加機関

- 国立感染症研究所·細菌第二部
- 百日咳レファレンスセンター(7機関の予定)

実施期間

2024年10~12月(予定)

検体

国内臨床分離株の菌希釈液、陰性検体(生理食塩水のみ): 12検体 く使用菌株>

病原体	分離年	分離地域	菌株情報
B. pertussis	1950年代	関東	MT-83, ptxP1-ptxA2-prn-1-fim3A
B. pertussis	2016年	関東	MT-27a, ptxP3-ptxA1-prn2-fim3A
B. parapertussis	2023年	東海	MT-21
B. holmesii	2011年	九州	$IS481(+), recA_{BH}(+)$

①チルドゆうパック 検体送付





②メールで結果の提出

検査結果をフォームに入力

③ゆうパック常温 輸送容器返却

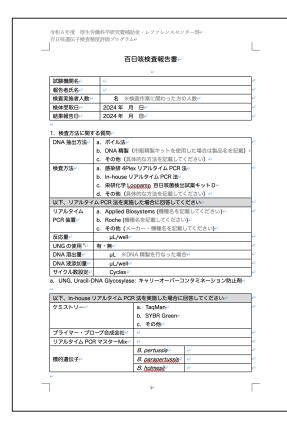
※容器は年度内に返却してください

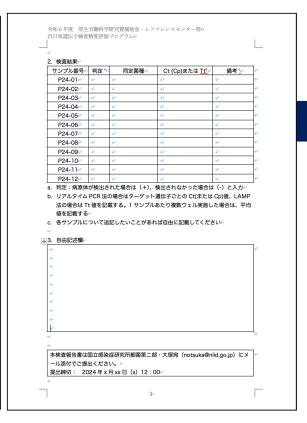




結果報告と解析

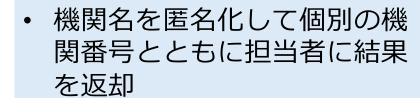
● 検査結果フォーム(見本)











今年度の厚労科研報告書で結果を報告する予定



その他

書類

BSL2 実験室確認書



本EQAプログラムは 「地方衛生研究所への研究・検査依頼」に該当する

地衛研から実験室確認書を取り寄せておく必要がある

※2017年4月1日より実験室平面図等の書類は不要になり 実験室確認書のみの提出になりました (年度内に1度提出していればOK)

参加機関には後日様式をお送りします

			年	:	月	B
	вѕ	L 2 (3)実験 <u>:</u>	室確認書			
実験室名:						
上記 実験室はBます。		検室としての設値	帯および運営 σ)要件	‡を満	たしてい
(1) 特定病原体等は受領後届出(2) 監視伝染病病している(或	の場合、所持許可 予定) 原体の場合、所 いは受領後届出	持許可 (重点管理 予定)	里、又は要管理			
(3) 遺伝子組換え		険承認を得ている	•			
バイオセーフティ管: 所属機関: 役職 :	理者(またはそれ	れに該当する方)			-1,1	土体型力 \
氏名 :			(記名押)	:11 공	ミクニしる	自筆署名)



おわりに



百日咳病原体サーベイランス 強化中!



<u>百日咳菌・類縁菌の菌株収集</u>および<u>マクロライド耐性遺伝子変異</u> の調査へのご協力をよろしくお願いします!

※マクロライド耐性菌遺伝子検出キットはレファレンスセンター 以外の地研にも配布しています



※分与いただいた菌株は感染研で遺伝子型等を解析し、解析結果を お返しします



百日咳に関するご相談・お問い合わせは細菌第二部・第一室までご連絡ください。



百日咳・ボツリヌスレファレンスセンター会議

2024.7.10

ボツリヌス症レファレンスセンター

北海道立衛生研究所 千葉県衛生研究所 三重県保健環境研究所 愛媛県立衛生環境研究所 沖縄県衛生環境研究所 福島県衛生研究所 神奈川県衛生研究所 岡山県環境保健センター 福岡県保健環境研究所 国立医薬品食品衛生研究所

東京都健康安全研究センター 大阪健康安全基盤研究所 山口県環境保健センター 熊本県保健環境科学研究所 国立感染症研究所 ボツリヌス症:ボツリヌス神経毒素によって起こる全身の神経麻痺を生じる神経中毒疾患である。

原因菌:Clostridium botulinum (A-F型毒素)
Clostridium argentinense (G型毒素)
Clostridium butyricum (E型類似毒素)
Clostridium baratii (F型類似毒素)

症状: ボツリヌス神経毒素はコリン作動性神経末端からのアセチルコリンの放出を抑制し、その結果、神経から筋肉への伝達が障害され、麻痺に至る。典型的な臨床症状は、眼瞼下垂、複視、嚥下障害、構音障害、口内乾燥等がある。意識は鮮明であり、感覚障害はなく、通常発熱はない。嘔吐、腹痛、下痢等があってもすぐに便秘になる。

病型: 1)食餌性ボツリヌス症

- 2) 乳児ボツリヌス症
- 3) 創傷ボツリヌス症
- 4) 成人腸管定着ボツリヌス症
- 5) その他(医療行為による感染、実験室内感染、バイオテロによる感染)

治療: 乾燥ボツリヌスウマ抗毒素の投与。ただし、乳児ボツリヌス症の場合は対症療法を行い、乾燥ボ ツリヌスウマ抗毒素は使用しない。

ヒトでボツリヌス症を引き起こすボツリヌス神経毒素は、主にA型、B型、E型、まれにF型である。

食餌性ボツリヌス症(ボツリヌス食中毒)

ボツリヌス食中毒は、食品内に混入したボツリヌス菌芽胞が、嫌気状態の食品内で発芽、増殖し、産生されたボツリヌス毒素を食品とともに摂取することにより発症する。ボツリヌス菌芽胞は、土壌、湖沼などに広く分布し、果物、野菜、肉、魚が汚染され得る。

原因食品:真空パック詰め食品、缶詰、瓶詰、発酵食品

発生年	発生場所	患者数	原因食品	毒素型	発生年	発生
1984	14都府県	36	カラシレンコン(真空パック)	A	1995	北流
1984	青森県	1	鰯のいずし	E	1996	茂原
1984	足利市	1	不明	В	1997	福
1984	釧路市	6	ハタハタ・鮭のいずし	E	1997	福
1985	函館市	1	鰯のいずし	E	1998	東京
1988	備前市	1	不明	A	1999	大
1988	札幌市	3	自家製鮭の調味乾燥品	E	1999	柏
1989	釧路市	1	ニシンのいずし	E	1999	東京
1989	滋賀県	3	ハスずし	E	2007	岩
1989	名寄市	2	カレイのいずし	E	2012	鳥耳
1991	青森県	1	ウグイのいずし	E	2016	奈」
1991	広島市	1	不明	A	2017	福山
1991	青森県	1	アユのいずし	E	2019	埼
1993	秋田県	4	里芋(缶詰)	A	2021	東京
1993	高槻市	1	不明	不明	2021	熊和
1995	青森県	1	コハダのいずし	E	2022	東京
1995	青森県	3	ウグイのいずし	E		

	患者数	原因食品	毒素型
比海道	6	鮭のいずし	E
萨原市	1	不明	A
島県	3	ハヤのいずし	E
島県	1	イワナのいずし	E
京都	18	グリーンオリーブ(瓶詰)	В
で阪市	1	不明	Α
柏市	1	ハヤシライスの具(真空パック)	Α
東京都	1	不明	Α
計手県	1	アユのいずし	E
引取県	2	あずきばっとう(真空パック)	Α
段市	1	不明	Α
市山區	1	不明	В
果正荷	1	不明	Α
京都	1	不明(真空パック食品)	F*
基本県	3	不明(白米もしくは市販の惣菜)	С
京都	1	アユのいずし	E
	医晶晶反反柏瓦岩取良山玉京本原島島京阪市家手取良山玉京本市県県市市県都県	に に に に に に に に に に に に に に	 表原市 1 不明 高島県 3 ハヤのいずし 高島県 1 イワナのいずし 東京都 18 グリーンオリーブ (瓶詰) 大阪市 1 不明 柏市 1 ハヤシライスの具 (真空パック) 東京都 1 不明 青手県 1 アユのいずし 長取県 2 あずきばっとう (真空パック) 奈良市 1 不明 「新工県 1 不明 「京都 1 不明 「京本県 1 本場 <li< td=""></li<>

*F型毒素産生性 Clostridium baratii による感染

乳児ボツリヌス症

乳児ボツリヌス症は、生後1年未満の乳児がボツリヌス菌芽胞を経口的に摂取した場合、乳児の消化管内で増殖した菌により産生されたボツリヌス神経毒素の作用により発症する。典型的な症状に加え、不活発、哺乳力低下、泣き声の減弱等の症状が認められる。

原因:蜂蜜の摂取、環境中のボツリヌス菌の摂取

発生年	患者数	蜂蜜摂取歴				毒素型		発生年	患者数	蛙	肇摂取	歷		毒	表型		
九工牛	恋怕奴	あり	なし	不明	A	В	E	不明	光工 牛	恋有奴	あり	なし	不明	A	В	E	不明
1986	1	1			1				2007	2		2		2			
1987	9	9			6			3	2008	1		1		1			
1989	2	2			2				2010	1		1		1			
1990	1			1				1	2011	5		5		3	2		
1992	1			1	1				2015	1		1				1*	
1995	1		1			1			2016	3		2	1	1	2		
1996	1		1		1				2017	3	1	2		3			
1999	1		1		1				2018	1		1			1		
2004	1		1				1*		2019	1		1			1		
2005	2		2		1	1			2020	2		2			2		
2006	2		2		1	1			2021	1		1		1			

^{* 2}例ともE型毒素産生性Clostridium butyricumによる感染

乳児ボツリヌス症

乳児ボツリヌス症は、生後1年未満の乳児がボツリヌス菌芽胞を経口的に摂取した場合、乳児の消化管内で増殖した菌により産生されたボツリヌス神経毒素の作用により発症する。典型的な症状に加え、不活発、哺乳力低下、泣き声の減弱等の症状が認められる。

四、核母鱼和四 网络十个大小口 3 并不相对

成人腸管定着ボツリヌス症

成人や1歳以上の小児において、乳児ボツリヌス症と同様の病態で、ボツリヌス毒素産生菌が消化管内で増殖し産生されたボツリヌス毒素の作用により発症する。消化管に器質的あるいは機能的異常がある場合や、抗菌薬使用等による消化管で腸内細菌叢の撹乱が認められる場合が多い。

日本では、2016年から2020年までに計2例の成人腸管定着ボツリヌス症の届出があり、1例は5歳の基礎疾患を持つ小児で、もう1例は臓器移植歴のある成人であった。2例ともA型ボツリヌス菌による感染であった。

1990						2017	5	-		3		
1999	1	1	1			2018	1		1		1	
2004	1	1			1*	2019	1		1		1	
2005	2	2	1	1		2020	2		2		2	
2006	2	2	1	1		2021	1		1	1		

^{* 2}例ともE型毒素産生性Clostridium butyricumによる感染

ボツリヌスといえば蜂蜜ではない!

→ 食餌性ボツリヌス症の原因に蜂蜜は含まれない。蜂蜜は乳児ボツリヌス症の明らかな原因食品であるが、蜂蜜を食べていない症例の方が多数のため、蜂蜜を食べていない=ボツリヌス症ではない、とはならない。また、蜂蜜からボツリヌス菌が分離されても、その蜂蜜を市場から回収する必要はない。

患者が1歳以上の場合、まず食中毒を疑う!

→ 第二、第三の症例を出さないため、食歴調査を行い、原因食品を突き止める必要がある。患者が 食べた食品の残りを廃棄せず、保管することが大事!

乳児ボツリヌス症の患児は回復後の排泄ケアに注意!

→ 乳児ボツリヌス症では、乳児の腸内でボツリヌス菌が増殖するため、乳児が回復したあとも、数週間から数ヶ月間、便とともにボツリヌス菌が排泄される。そのため、保育園など他に1歳未満の乳児がいる場では、オムツ交換時に周囲の環境を便で汚さないようにする。ボツリヌス菌は、芽胞を作るため、アルコールなどの消毒薬が無効のため、石けんと流水での手洗いが必須。

「細菌学的検査」

検体: 血清(抗毒素投与前)

糞便(便秘のため取り難いが、わずかでもいいのでなんとか取ってもらう)

試験:

くマウス試験法>

- ①処理した検体(血清、糞便)について、診断用抗毒素と混合したサンプル(中和サンプル)と混合していないサンプル(非中和サンプル)を調製し、マウス腹腔へ接種し、症状を観察する。
- ②糞便を培地に播種し、30°C(もしくは37°C)で5日間静置培養した培養上清について中和サンプルと非中和サンプルを調製し、マウス腹腔へ接種し、症状を観察する。



くリパーゼ産性能の確認>

糞便を培養した培地をブルセラHK卵黄寒天培地に播種し、 嫌気的条件下で30℃(もしくは37℃)、48時間培養し、リパーゼ産性能を確認する。

<毒素遺伝子の検出>

ブルセラHK卵黄寒天培地上のコロニーのDNAを抽出し、毒素遺伝子の有無をPCRにて確認する。



ボツリヌス症の細菌学的検査に関する講習会

- ・ 稀少感染症であること、動物実験を必要とすることから、検査の技術継承が難しい
- ・「動物実験」を中心に講習会を開催。
- ・ 2018年度より、参加者によるマウス接種実施開始。
- ・ 参加をご希望の場合は、細菌第二部第三室 妹尾 (senoh@niid.go.jp) 油谷 (yutanim@niid.go.jp)

第10回講習会 2024年11月予定 参加者募集中

<細菌第二部ミーティング室>

13:30- バイオセーフティ講習

14:30- 動物実験講習

15:30- ボツリヌス症の細菌学的検査について (検査の流れ、マウス試験、PCR) <1号棟213室>

16:00- ボツリヌス菌の取り扱い、213号室設備の説明など

16:20- ① cooked meatからブルセラHK卵黄寒天に接種

② 診断用抗毒素の溶解

③ マウス試験用検体の調製 → 5日間培養したcooked meatの培養上清を用いてサンプル調製(x2, x10, x100、トリプシン処理まで)

18:00 解散

<1号棟213室>

9:00- トリプシン処理したサンプルに抗毒素添加

<動物舎2号棟206号室>

9:30- マウスへの接種

12:00- 昼食

13:00- マウス観察:接種2時間後の症状

14:00- コロニー観察など

16:00- マウス観察:接種5時間後の症状

17:00 解散

<動物舎2号棟206号室>

9:00- マウス観察:接種一晩後の症状

<1号棟213室>

10:00- コロニーの観察

<細菌第二部ミーティング室>

10:30- 総合討論

12:00- 解散

座学

サンプル調製(前半)

サンプル調製(後半)

マウスへの接種

マウスの観察(接種2,5時間後)

マウスの観察(接種1日後)

接種者1				
墨汁			4	
①培養上清	x2	非中和	2	ケージ1
	x2	ABEF中和	2	(8匹)
	x10	非中和	2	
	x10	ABEF中和	2	
	x100	非中和	2	ケージ2
	x100	ABEF中和	2	(12匹)
	x100	A中和	2	
	x100	B中和	2	
	x100	E中和	2	
	x100	F中和	2	

墨汁を用いて腹腔内投与の練習

 \downarrow

検体:ボツリヌス菌培養上清

抗毒素:A, B, E, F型ボツリヌス抗毒素

マウス法の結果からどの型の毒素を産生 するボツリヌス菌の培養上清であったか 考察する。

ボツリヌス症の細菌学的検査に必要な試薬の配布

- ・ A、B、E、F型の診断用抗毒素は、ご要望に応じて配布していますので、 ご連絡ください。
- ・ C、D、G型の診断用抗毒素は国立感染症研究所に保存してあります。C、 D、G型毒素産生性ボツリヌス症を疑う場合はご連絡ください。
- ・ ボツリヌス毒素遺伝子検出用PCRのための、陽性コントロールが必要な場合はご連絡ください。

問い合わせ先:細菌第二部第三室 妹尾 (senoh@niid.go.jp)

油谷 (yutanim@niid.go.jp)

海外のボツリヌス症事例

ボツリヌス症の病型

病型	毒素の産生の場	発生まで
食餌性ボツリヌス症	食品中	食品中で菌が増殖、毒素を産生し、 人(宿主)がこれを喫食する。
乳児ボツリヌス症 成人腸管定着性ボツリヌス症	宿主腸管	芽胞が人(宿主)腸管内で発芽・増殖し、 毒素を産生する。
創傷性ボツリヌス症	創傷部位	菌が創傷部位で増殖し、毒素を産生する。
医原性ボツリヌス症	その他(医薬品)	医薬品としてのボツリヌス毒素を、誤っ た使用方法(過剰量など)で投与する。
(吸入ボツリヌス症)		(毒素を含んだエアロゾルの吸入)

食餌性ボツリヌス症の例

(状況が特殊であった例)

スポーツ世界大会開催中、開催地で発生



Organization Disease Outbreak News

Botulism - France

2023年9月

患者数:15人(10人が入院、8人が ICUに入院、1人死亡)

フランスにあるレストランの自家製食品が原因とされた。

原因(被疑)食品、一部の患者血清、一部の患者糞便からB型ボツリヌス毒素、B型毒素遺伝子陽性*C. botulinum*が 検出された。

患者国籍:15名中14名が外国籍(カナダ、ドイツ、ギリシャ、アイルランド、イギリス、アメリカ)

クレジットカードの利用履歴等から、25人が当該食品を喫食したと考えられた。

フランスではラグビーワールドカップの開催期間中であった。

レストランに外国人観光客が集まることからフランス国内外で症例が発生する可能性が呼びかけられた。

CM Léa et al. Euro Surveill. 2023 Oct 12; 28(41): 2300513.

WHOサイト: https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON489

食餌性ボツリヌス症の例

(大規模アウトブレイク例)

2006年 タイ

患者数:209名(入院 134例、人工呼吸管理 42例、死者なし)

原因食品:自家製のタケノコ水煮缶詰

(「嫌気培養とPCR法によりボツリヌス菌およびA型ボツリヌス毒素を検出」)

IASR, Vol. 29 p. 45-46: 2008年2月号 https://idsc.niid.go.jp/iasr/29/336/dj3368.html

2024年 ロシア (一般報道から得た情報)

<u> 患者数</u>:6/24までに入院した患者合計 369名(6/24時点での入院218例、うち人工呼吸管理 38例)、死者 1名

原因食品:市販の真空包装豆サラダ(A型毒素が検出されたとのこと)

患者検体(詳細不明)からもA型毒素が検出されたとのこと

アメリカ ABC News https://abcnews.go.com/International/wireStory/botulism-outbreak-russia-leaves-1-dead-scores-hospitalized-111396572 ロシア business-gazeta https://m.business-gazeta.ru/news/638266

創傷性ボツリヌス症

米国CDCウェブサイトにある情報

https://www.cdc.gov/botulism/risk-factors/wound-botulism.html

- 違法薬物注射と関連づけて注意喚起を行なっている。
 - ・「違法薬物の注射でボツリヌス中毒になることがあります。」
 - ・「ボツリヌス中毒の症状がある場合は、直ちに医療従事者の医師の診察を受けるか、 救急外来を受診してください。」
 - ・「医療提供者に、過去2週間に使用した違法薬物とその使用方法を伝えてください。」
- リスクのある行為として挙げられているもの。
 - ・違法薬物を皮下に注射する(「スキンポッピング」)。

<u>注别益</u> 不衛生,複数回使用

- ・違法薬物を筋肉に注射する(「マッスルポッピング」または「マッスリング」)。
- ・ブラックタールヘロインを注射する。
- 「創傷ボツリヌス症の症状は通常、すぐには現れません。通常、数日から2週間以内に症状が現れます。」
- 「症状が<u>オピオイド過剰摂取</u>のように見えることがあります。」

言葉が不明瞭になったり、話すことができなくなったり、脱力感、呼吸困難などがある。

● 「創傷ボツリヌス症は、他の一般的な病気と間違われることがあります。」 「医師は、あなたが注射薬を使用しているかどうかを知る必要があり、それによって迅速かつ的確な 診断と治療を受けることができます。」

創傷性ボツリヌス症の例

(薬物使用/それ以外の創傷による感染例)



IASR Vol.21 No.3 March 2000

外国情報

創傷性ボツリヌス症(ヨーロッパ)

1999年の最終週から4例の創傷性ボツリヌス症患者がスイスの北東部(ドイツ語圏)で発生している。4例とも注射薬物濫用者で、血清中からボツリ ヌス毒素は検出されなかったが、**このうち3人の皮下膿瘍から Clostridium botulinumが検出された**。分離された菌はいずれも毒素産生菌で、毒素型別のため PHLS食品安全微生物研究所に送られた。これらの症例を加えるとスイスでは1998年9月から創傷性ボツリヌス症は9例になる。すべての患者は北東部の注射薬物濫用 者である。初めの5例は微生物学的には確定されておらず、皮下膿瘍からは毒素非産生性のC. sporogenesが分離されていた。

ヘロインの静注よりも皮下注射がこの感染症の発生に関係があると考えられ、**膿瘍からは** C. perfringensや C. botulinum、C. baratii、C. sporogenes等が

分離される。臨床的特徴は古典的ボツリヌス症とは異なるが、中には長期間の人工呼吸器を要する例もある。 2 人の患者は初診から 1 週間経過しており、通常効果は期待 されないが、多価抗毒素(抗-A、B、E)で治療され、治癒した。

Enter-Netの参加者からの報告はこの期間中にはなかった。1999年にEU諸国で出版されたボツリヌスに関するレビューによると、1988~1999年には創傷性ボツリヌス 症はイタリアで 1 例報告されたのみであった。 1979年からイタリアでは 3 例の確診例と、1 例の臨床診断例(すべて男性)が報告されている。 これらす べての感染例は職場での感染である(建設現場や農業など)。1997年にノルウェーで見られた3例はいずれも注射薬物濫用者であった。

(Eurosurveillance Weekly, No.5, 2000)

https://idsc.niid.go.jp/iasr/21/241/tpc241-j.html https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/esw.04.05.01666-en

医原性ボツリヌス症の例(1)

非医療環境における偽造ボツリヌス毒素製剤の使用

症状発現日:2023年11月4日から2024年3月31日まで

患者数:22人(25歳から59歳の女性、米国11州・市)

全員が、無免許または訓練を受けていない個人、または自宅やスパなどの非医療環境でボツリヌス毒素注射を受けた。

22人全員において、症状は曝露後中央値で3日後(範囲0~20日)に始まり、注射部位付近の症状(例えば、顔面注射後の目の <u>かすみや眼瞼下垂)、口の渇き、不明瞭な言語、息切れ、疲労、全身の脱力感</u>などがあった。情報が得られた20人のうち、<mark>11人</mark> (55%) が入院した。死亡者なし。22人の有症者のうち6人は、ボツリヌス中毒の疑いでボツリヌス抗毒素を投与された。

米国CDCウェブサイトより https://emergency.cdc.gov/han/2024/han00507.asp

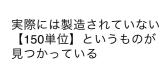
見つかった偽造品 **Counterfeit Vial**

Counterfeit Package



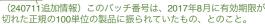












本物

報告があった州・市

Authentic Botox Product Outer Cartons







OnabotulinumtoxinA



Onabotulinumtoxin A Вотох

カリフォルニア州 コロラド州 フロリダ州

ケンタッキー州

テキサス州 ワシントン州









米国FDAウェブサイトより https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/counterfeit-version-botox-found-multiple-states#images 2024.07.11追加情報 https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/73/wr/mm7327a3.htm?s cid=mm7327a3 w

医原性ボツリヌス症の例(2)

過剰量投与

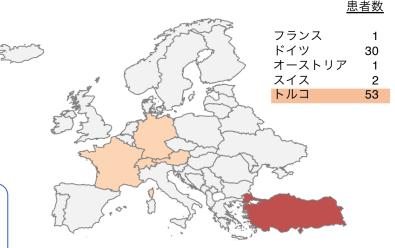
発生日:2023年2月下旬~3月30日

患者数:87人(ヨーロッパ 5カ国)

死者はいない模様。症状の範囲は中~重度。 重症者のうち一部はICUに入り、抗毒素が投与された。

Intragastric Botulinum Toxin A Injection, Botulinum Toxin Gastric Injection

肥満対策として、胃の動きを抑制する目的で胃に**~250 単位程度**のボツリヌス毒素を投与する。



報告があった国と患者数

- ・ドイツの発表によると、ドイツの患者では**1,000~2,500 単位/患者** が投与されていた。
- ・<mark>トルコ</mark>にある医療機関(2機関)にて実施された(適応外使用)。 患者はそれぞれの国から渡航して投与を受けた。

MB Dorner *et al.*, **Euro Surveill**. 2023 Jun 8; 28(23): 2300203. N Jain *et al.*, **New Microbes New Infect.** 2023 Jun; 53: 101152.

ECDCサイト: https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/botulism-iatrogenic-update-cases-europe-march-2023