特 別 講 演

微生物によるバイオハザード

—その問題点と対策—

岩 田 和 夫

明治薬科大学微生物学教室

最近科学の広範囲の分野において世界的に重要な問題となつているバイオハザードの、とくに微生物に起因する対象について包括的に記述するが、ことにその包含する問題点と対策に焦点を合わせることにした。すなわち、本論文においては、バイオハザードの概念、微生物によるバイオハザード概説、諸種病原微生物によるバイオハザード、微生物二次代謝産物によるバイオハザード、バイオハザードとしての院内感染、組換え DNA 実験におけるバイオハザード、およびバイオハザード防止対策に関し略述する。微生物によるバイオハザードに関しては、真菌についてある程度具体的に触れることにした。

I. バイオハザードの概念

バイオハザード biohazards とは、bio 生物、hazard 危険もしくは障害の意であり、広義には高等動植物、微生物を問わず、広く生物およびそれに起源を有する物質（例えば毒素など）によるヒトを含むすべての生物への危険、障害をいう。Biohazards は biological hazards とも呼ばれる。要は生物因子に起因し、実際上は主として人体に対する健康障害の総称である。一方、化学薬品などの化学物質によるヒトの健康障害は chemical hazards と呼ばれる。微生物の二次代謝産物で物理化学的性状の明らかにされている化学物質としての毒素などによる健康障害もこの範ちゅうに入れて考えることもできるが、微生物起源である限りにおいて、やはりバイオハザードのなかで取扱うのが妥当であろう。

バイオハザードの主体としての生物は、実際上は微生

物であるから、microbiological hazards 微生物学的危険性と同義語に解してよい。ここで対象となる微生物は、細菌、ウイルス、真菌および寄生虫の各微生物群に属する、主として病原微生物であるが、厳密に言えば一部の藻類も対象となる。

これら微生物群の示すバイオハザードは、(1) 感染、(2) 中毒、(3) アレルギー、(4) 腫瘍原性、(5) 組換え DNA 実験上の危険などのカテゴリーに分けることができる。

バイオハザードとして当面の最も重要な研究課題は感染であり、infectious hazards と呼ばれる。

II. 病原微生物によるバイオハザードとしての 諸種感染症 (infectious hazards)

これは、(1) 国際伝染病と輸入感染症、(2) 実験室内感染 laboratory-acquired infection (laboratory infection)、および(3) 院内感染 nosocomial infection (hospital infection) を含む。

1. 国際伝染病と輸入感染症

1976年外国から羽田空港への日本人帰国者のなかに航空機内でラッサ熱 Lassa fever (病原体：ラッサウイルス) の患者に接触した疑いのある5名が見出され、いわゆるラッサ熱事件として騒がれた。実際にはラッサ熱患者は検出されず、現在までわが国にこのウイルス感染症が移入された事例は幸いにしてない。しかし、この事件はいわゆる国際伝染病として致命率の高い恐るべき伝染病が海外との交流が盛んになるにつれ、いつなんどき移入されるかも知れないという強い恐怖を一般人に与え、関係者には大きな警鐘ともなつた。それはこれより先アフリカからラッサウイルスのみならず、マールブルグ、エボラウイルスなどという、これまで知られていなかった

別刷請求先：岩田和夫

〒 154 東京都世田谷区野沢 1—35—
23 明治薬科大学微生物学教室

た強力なウイルスによる致命率20～50%という恐るべき感染症の病原体が発見されており、ナイジェリアやスーダン、ザイールの病院に勤務する欧米の看護婦、医師らがつぎつぎにそれらのウイルスに感染、発病し、またこれらの病原体を研究中の欧米の研究者も発病し、とくにマールブルグウイルス感染サルを取扱った西独、ユーゴスラビアの研究所では31名の患者が発生し、7名が死亡したという。一連のショッキングな事件が発生していたためである。

ラッサ熱事件が端緒となつて厚生省の公衆衛生審議会伝染病予防調査会の伝染病対策部会のなかに国際伝染病小委員会が編成され、かかる国際伝染病患者の発生に対して収容、治療するための高度安全病棟が1979年、東京都立荏原病院に設置された。また、このような最も危険なウイルスを取扱う高度安全実験室が国立予防衛生研究所に設置されるに至つた。

国際伝染病という言葉はラッサ熱事件に際し、上記調査会が作ったもので、その定義は「国際伝染病とは、本来わが国には存在せず、予防法、治療法が確立していないため致命率が高く、かつ伝染力が強いので、患者および検体の取扱いに特殊の施設を必要とし、わが国に移入されれば、ある程度の惨禍が予測されるもの」である。そして、このカテゴリーにアフリカ流行性出血熱と呼ぶ3種のウイルス病、すなわちラッサ熱、マールブルグ熱およびエボラ出血熱を入れた。WHO はこれらの疾患のほかにアルゼンチン出血熱、ボリビア出血熱、クリミア・コンゴ出血熱、黄熱などをも対象としている。

後に述べるバイオハザード対策の最も緊急にして重要なものは、これら高度に危険なウイルスを生物兵器として使用しようとする国々の研究者が研究遂行上自らをいかに安全に守るかという課題が動機であつたことは、まことに皮肉なことといわねばならない。

つぎに、輸入感染症（輸入伝染病）という言葉も厚生省により同様の趣旨から作られたもので、「輸入感染症とは、本来わが国に存在しない感染症であるが、過去わが国に外国から移入されて存在したことがあり、現在は絶滅しているか、あるいは症例が著しく減少している感染症の総称」と定義されている。そのカテゴリーには、コレラ、腸チフス、赤痢、マラリアその他の原虫や寄生虫による疾患があげられる。

2. 実験室内感染

病原微生物を取扱う実験室や動物実験室において研究者、技術者、職員らが日常遭遇する実験室内感染もまた

バイオハザードであり、毒素、発癌性物質との接触によつて発生するバイオハザードや、化学薬品による上述の chemical hazards とともに laboratory hazards の重要な一部分である。実験室内感染は直接的もしくは間接的に発生するが、病原体を取扱う研究室においては量的に大量のそれに接触する機会が多いためであり、病原微生物学や実験動物科学に関する知識の不足、技術の未熟に起因することが多い。ときに偶発的事故または不可避免的な原因にもよる。

R.M. Pike (1976) の実験室内感染に関する調査報告は、20世紀初頭から1974年の間に出版された文献、1950年に米国の約5,000におよぶ研究室に対し行われたアンケート調査、1967年米国アルボウイルス委員会による38カ国、91カ所の実験室に対し行われたアンケート調査、さらに米国の実験室感染調査会に随時送付された資料より集計された3,921例の発生例に関するものである。その年次別発生例を病原体別に図1に示した。

Pike の報告では、リケッチアとクラミジアによる発生例は、細菌によるそれとは、別個に取扱っている。真菌についていえば、他の微生物群と同様に1945～1954年に著増しているが、その後もほぼ同様の発生例がみられている。なお、真菌感染のみについて抜粋すれば、表1のとおりである。

真菌感染例においては皮膚糸状菌症が最も多いが、コクシジオイデス症、ヒストプラズマ症も相当に多いことは注目すべきである。死亡例が少ないのは、感染の発見が早く、適切な処置がとられたためであろう。

全発生例総計3,921例（うち病原体不明34例を含む）に対し、真菌感染例は353例（9%強）で、看過しえない発生頻度といえる。

Pike の調査を業務別発生例からみれば、表2に示すとおりで、真菌感染も他の微生物による感染の場合と同様、研究（実験）中におこる場合が最も多いのは当然である。

また感染要因別の発生例は、表3にみるように、要因は微生物の種類により多様であるが、事故、動物および外部寄生虫、微生物取扱い作業中などの要因による場合が共通して多い。エアロゾル発生もまた共通的に多い要因であり、とくに真菌感染例ではリケッチア感染例とともに要因の首位を占める点が注目される。エアロゾル発生は、ブレンダーで混合直後に密栓を取るとか、凍結乾燥アンプルの開封など、諸種の操作による。

A. G. Wedum (1964) らは、実験内感染の職業別発生

図1 バイオハザードの年次発生 (Pike, 1976) (大谷)

表1 病原体別実験室感染例 (真菌)
(Pike, 1976)

疾病または病原体	感染例			死亡例数
	米国	米国以外	計	
皮膚糸状菌症	13	148	161	0
コクシオイデス症	81	12	93	2
ヒストプラズマ症	61	10	71	1
スポロトリウム症	6	6	12	0
ブラストミセス症	11	0	11	2
その他の真菌 ^{a)}	5	0	5	0
合 計	177	176	353	5

^{a)} *Candida*, 2; *Actinomyces*, 1; *Nocardia*, 1; 同定不明, 1.

例について、表4に示すような報告をしている。

3. 院内感染

近年諸種微生物、とくに耐性菌による院内感染の発生が重要視されているが、これもバイオハザードの一環とみることができる。真菌感染についていえば、*Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*などを起因菌として opportunistic infection のかたちでおこなることがまれでない。

真菌に限らず、opportunistic pathogens の病院内における濃厚な汚染場所は、長期間抗生物質投与をうけている患者の糞便であり、薬剤耐性菌によるものが多数を占めるところに重要な問題がある。病室内はしばしばこのような糞便で広範に汚染されていることが報告されている。さらに留置カテーテル、ウロバック、蓄尿びん置場、患者の尿尿を洗い流す病棟内汚物処理場もまた opportunistic pathogens が豊富に存在し、感染源となる。

III. 病原微生物の危険度分類

多種の病原微生物の生物に対する危険性の程度、すなわち危険度を比較し、それに基づいて分類することを病原微生物の危険度分類 classification of etiologic agents on the basis of hazard という。対象となる生物は、ヒト、動物、植物である。ここではヒトに対する病原微生物（一部は人獣共通伝染病の病原体としての動物に対する微生物も含まれる）の危険度分類について述べる。

1. 危険度分類の基本条件

1) 微生物の病原性 ヒトや動物における自然感染の強弱や実験動物に対するビルレンスの強弱の比較のほ

表2 業務別発生例 (Pike, 1976)

業務内容	病 原 体							
	細 菌	ウイルス	リケッチア	真 菌	クラミジア	寄生虫	不 明	計
診 断	386	173	27	43	10	18	20	677
研 究	829	706	455	155	85	70	7	2,307
教 育	69	15	0	18	0	4	0	106
製 剤	35	73	18	2	5	0	1	134
不 明	350	82	73	135	28	23	6	697
計	1,669	1,049	573	353	128	115	34	3,921

表3 確定または推定された感染要因 (Pike, 1976)

原 因	微 生 物 種							
	細 菌	ウイルス	リケッ チア	真 菌	クラミ ジア	寄生虫	その他	計
事故	378	174	45	33	14	38	21	703
動物および外部寄生虫	149	249	66	15	32	11	1	659
臨床材料	90	175	2	1	0	19	0	287
使用済みガラス器具	34	10	2	0	0	0	0	46
人体解剖	56	9	4	0	0	1	5	75
故意の感染	14	1	0	0	0	4	0	19
エアロゾル	101	92	217	88	22	2	0	522
微生物取扱作業中	381	213	100	62	43	28	0	827
その他	7	1	7	0	1	0	0	16
不明または未記載	459	125	130	18	16	12	7	767
合 計	1,669	1,049	573	353	128	115	34	3,927

表4 職業別発生例 (Wedum, 1964)

調 査	Fort Detrick (369例)	その他 (1,286例)
職 種		
研 究 者	58.5%	78.1%
実験補助者	21.7	10.3
動物管理人	2.1	
洗 浄 作 業	3.8	
事 務 員	3.7	6.7
保守管理人	7.8	
訪問者、友人など	2.4	
学 生 (研究に無関係)	0	4.9

か、毒素産生性、細胞内寄生性などの属性の比較が最も重要な基本条件となる。

2) 微生物の生態と変異および疫学的特徴 特定の病原体の特定の国における存否、存在する場合の地理的分布、年次的消長、季節的変動(越冬の可否を含む)な

ど。
3) 疾病の臨床症状と予後 病原体によつて惹起される感染症または中毒症の臨床症状の重症度、経過、予後、保菌状態への移行の難易なども分類の参考とされる。

4) 予防と治療 感染症または中毒症に対する有効なワクチンやガンマグロブリンによる予防法の有無、有効な治療法、とくに抗毒素血清や化学療法剤の有無なども基本条件を構成する。

5) 診断 特徴的な臨床症状に欠けるか、潜伏期が長い、もしくは慢性に経過するような感染症の診断が困難である場合も、起因菌の危険度を高くする一因子となる。鑑別診断の難しい疾患の起因菌についても同様である。

2. 危険度の分類基準と分類表

病原微生物の危険度分類の前提としての上述の諸種基

本条件に基づいて危険度分類基準が設定され、それに立脚して分類表が作成される。

わが国では国立予防研究所のバイオハザード委員会により1980年に作成された「国立予防衛生研究所病原体等

安全管理規程」における「病原体等の危険度分類基準」とそれに基づいて作成された「病原体の危険度分類」表がある。それらは米国で1972年以来合衆国保健教育福祉公衆衛生局の疾病管理センター（CDC）の *Ad Hoc Co-*

表5 病原体の危険度分類基準

米 国 案 (CDC, 1974)		日 本 案 (予研, 1980)	
Class	分 類 基 準	Class	分 類 基 準
1	通常取り扱い条件下で無害または最低限度の危険度のもの。	1	多量に取り扱っても実験室内感染の可能性がほとんどないか、あるいは実習およびモニタリングに適している病原体など。
2	通常の意味の病原性を有するもの。病原体は事故による接種、注射その他の方法による経皮侵入により種々な重篤度の疾病を起こすが、通常の実験室内予防措置で予防しうるものである。	2a	実験室感染の可能性がほとんどなく、仮に感染しても発病の可能性が非常に少ないもの。
		2b	通常の微生物学的操作手順で実験室感染を防ぐことがおおむね可能であり、仮に感染しても、発病の可能性が非常に少ないもの。
3	特殊な危険度を有する病原体、または米国内に常在せず、導入に当たっては合衆国法による許可を要するものの中で、クラス4以上の格付けのなされていないもの。本クラスに属する病原体は、予防、防疫に当たって特殊な条件を必要とするものである。	3a	つぎの条件のいずれかに該当する病原体等 (1) 実験室感染の機会は比較的多いが、感染した場合も軽症に止まるもの。 (2) 日本国内に常在して成人の多くが免疫を有するため、実験室感染の可能性は少ないが、感染した場合、重症になる可能性のあるもの。
		3b	つぎの条件のいずれかに該当する病原体等 (1) 実験室感染の機会が比較的多く、感染した場合、重症になる可能性のあるもの。 (2) 有効な予防法により、実験室感染を防ぎうるが、感染した場合、重症になる可能性があり、しかも日本国内に常在しないもの。 (3) 実験室感染の可能性はほとんどなく、通常の微生物学的操作手順で実験室感染を確実に防ぎうるが、仮に感染した場合には致命的になる可能性のあるもの。
4	実験当事者に対して高度に危険であるか、あるいは重篤な流行性疾患を起こす病原体であつて、その予防、防疫に当たって最高級の厳重な条件を必要とするもの。本クラスは、米国に常在しないクラス3の病原体につき、媒介昆虫を用いた実験を行う場合、あるいは同一の実験室で、他の昆虫実験が行われている場合にも適用される。	4	実験室感染の機会が多く、感染した場合、重症で致命的になる可能性があり、有効な予防法を欠くもの。
5	家畜病原体で、米国内での取り扱いが禁じられているもの、あるいは農業省の政策で、その持ち込みに規制が行われているもの。		

mmittee on the Safe Shipment and Handling of Etiologic Agents が中心となつて検討を重ねた結果、1977年に作成された分類基準と分類表があり（それらを収録した刊行物には安全対策の指針も記載されている）、上記予研の管理規程はそれに準拠したものである。両研究所の分類基準の比較を表5に示した。

英国では、農業水産食糧省健康社会保健局の危険病原体諮問委員会がこれらに関し1976年ガイドラインを提供しており、西独その他においても同様の活動がみられる。

分類表は、予研のそれは、(1) ウイルスおよびクラミジア、リケッチア、(2) マイコプラズマおよび細菌、(3) 真菌、(4) 寄生虫の別に危険度を分類しているが、微生物自体の分類からすれば、Bergey's Manual of Determinative Bacteriology, 8th ed. に従えば、クラミジアはリケッチアに含まれ、リケッチアは細菌に含まれ、マイコプラズマも細菌に含まれるから、些か奇異の感を与えないでもない。危険度を中心とした便宜的処理と解される。それらの全体を掲載すべく紙数のゆとりがないので、真菌関係について表6に呈示するにとどめる。ただし、他の微生物群との比較が必要であるので、それらについて各危険度における代表的な菌種を2, 3あげることにする。

(1) ウイルスおよびクラミジア、リケッチア : Class

1: $\phi \times 174$, Pigeonpox; Class 2a: Bunyamwera, Reo (1~3); Class 2b: Adeno, Hepatitis A, B; Class 3a: LCM, Rabies (street); Class 3b: Korean hemorrhagic fever, *Rickettsia prowazekii*, *Coxiella burnetii*; Class 4: Congo hemorrhagic fever, Ebola, Lassa fever

(2) マイコプラズマおよび細菌 : Class 1: *Alcaligenes faecalis*, *Escherichia coli* (K-12, B); Class 2a: 5 *Actinomyces israelii*, *Nocardia asteroides*, *Pseudomonas aeruginosa*; Class 2b: *Borrelia duttonii*, *Clostridium tetani*, *Escherichia coli* (腸管病原性株, 毒素原性株, 侵入性株), *Mycoplasma pneumoniae*; Class 3a: *Bacillus anthracis*, *Brucella abortus*, *Salmonella typhi*; Class 3b: *Pseudomonas mallei*, *Yersinia pestis*

(3) 真菌 : 表6参照。

(4) 寄生虫 : Class 1: *Trichomonas tenax*; Class 2a: *Trichomonas vaginalis*; Class 2b: *Trichomonas hominis*, *Giardia lamblia* (cyst); Class 3a: *Leishmania donovani*, *Tripanosoma cruzi*; Class 3b 以下なし。

なお、真菌の危険度分類については、著者が予研の委員会より委嘱をうけて作成したものであるが、CDC の Dr. L. Ajello とも再三意見を交換した。 *Histoplasma capsulatum* も近年の疫学的調査によれば、以前に比べ一般に病原性が低下し、疾患が軽症化している事実などを考慮に入れると、真菌のみに限らず、今後かかる危険度

表6 真菌および真菌症類似疾患をおこす細菌

[Class 1]

Candida : *C. albicans* など *Aspergillus* : *A. fumigatus* など
その他クラス 2a 以上に格付けされないすべての病原真菌

[Class 2a]

*Acremonium** : *A. kiliense* *Actinomyces** : *A. israelii*, *A. bovis* など
Allescheria : *A. boydii* *Arachnia** : *A. propionica*
*Curvularia** : *C. geniculata* *Drechslera** : *D. spiciferum*
*Leptosphaeria** : *L. senegalensis* *Madurella** : *M. grisea*, *M. mycetomii* など
*Neotestudina** : *N. rosatii*
*Nocardia** : *N. asteroides*, *N. madurae*, *N. pelletieri*, *N. paraguayensis*
Phialophora : *P. jeanselmei* *Pyrenochaeta** : *P. romeroi*
*Streptomyces** : *S. somaliensis*, *S. paraguayensis*

[Class 2b]

Blastomyces : *B. dermatitidis* *Paracoccidioides* : *P. brasiliensis*
Cryptococcus : *C. neoformans* *Histoplasma* : *H. capsulatum* var. *duboisii*

[Class 3a]

Histoplasma : *H. capsulatum*

[Class 3b]

Coccidioides : *C. immitis*

* 細菌に属する。

分類は半永久的に固定したものではなく、適宜修正されて行くべき性質のものである。真菌に関して意見をお寄せ下されば幸甚である。

IV. 微生物二次代謝産物によるバイオハザード

細菌毒素と真菌毒素（マイコトキシン）によるバイオハザードもこの分野における重要な課題である。ここでは後者についてのみ簡単に触れておく。なかんずく、アフラトキシンの比類なく強力な経口発癌性は世界的に重要視されているが、他方、急性毒素の立場からは、肝癌の発生率の高い台湾、ウガンダ、タイの諸国において、この毒素による急性中毒としての可能性が強く示唆される調査報告が最近注目されている。とくにタイの東北地方の若年者間の流行病とみられている Reye 症候群については、比較的直接的な証拠が示されている。

抗生物質治療やワクチン予防接種による副作用も広い意味でバイオハザードとみなすことができる。

V. 組換え DNA 実験におけるバイオハザード

1. 組換え DNA 実験におけるバイオハザード問題とその背景

ここで取上げる組換え DNA 研究とは、1970年代の初頭、米国のスタンフォード大学の P. Berg 氏、A.D. Kaise 氏らによつて開発された遺伝子操作技術である。同大学の S.N. Cohen 氏（1973）の発見した制限酵素とプラスミドを巧みに使用した簡易な方法により分子生物学は遺伝子を思いのままに切断し、再結合し、特定の遺伝子の数をふやしたり、大腸菌内での遺伝情報の発現などを調べることを可能にした。

この組換え DNA 研究がなぜバイオハザードの重要問題としてクローズアップされたのか。Berg 氏が実験に供したのはサルから分離された腫瘍ウイルスである SV 40 (Simian virus 40) の DNA と大腸菌のファージである λ の DNA で、これら二つの DNA を組換え DNA 技術で結合させ環状の雑種 DNA を作出し、この雑種 DNA を大腸菌に感染させることを企図した。この研究計画を当時 Berg 研究室の学生であつた J. Merz が Cold Spring Harbor 研究所の腫瘍ウイルス研究会で紹介したところ、参加研究者からバイオハザードの可能性が指摘されたことに端を発したのである。少なくともハムスターを腫瘍化する遺伝暗号をもつとされる SV 40 の遺伝子を本来かかる性質をもたない、しかも誰しも腸管内にもつている大腸菌に移植する実験がもたらす結果、すなわ

ち癌を伝播させる大腸菌という恐るべき可能性を問題としたのは当然であつた。

遺伝子操作に関する論争のなかで潜在的な危険性として問題にされてきたことは、つぎの諸点に要約されよう。

(1) 危険な病原微生物が遺伝子操作実験中にできてしまう可能性

(2) 遺伝子操作技術を医療、育種、産業方面に応用することに伴う諸種の問題と危険性

(3) 目的の性質をもつた生物を自由に作出する技術の悪用

(4) 遺伝子操作実験に伴う実験室内感染、病原性を獲得した微生物もしくは生物の研究室外漏出によるヒトや動物への感染とその流行の危険性

(5) 生態系を損壊する危険性

2. 組換え DNA 実験の成果

1976年刊行された NIH (米国) のガイドラインと1970年刊行された「組換え DNA 実験の環境影響」Environmental Impact は、かかる実験がもたらすと期待される成果として、まず基本的生命現象の理解、解明が促進されるであろうこと、すなわち現在の分子遺伝学の方法論による制限を超えて、例えば真核生物の遺伝現象については現在不可能なアプローチも特定の DNA 片を大量純粋に分離し、分子生物学的に解析することが必要であり、組換え DNA 実験はそのための有力な手段になると想定する。つぎに実用的応用としては、医学領域では、医療上必要であるが従来充分に入手できない物質、例えばヒトのインシュリン、ヒトの生長ホルモン、インターフェロン、血友病患者の欠損物質、ワクチンを含む各種抗原、治療血清を含む各種抗体、諸種酵素などの合成、農業上は、植物に新しい合成能力を賦与して有用植物や農業生産の増大を図ること、例えば、光合成能力の改善、窒素固定能の賦与、食用蛋白の生産など、さらに産業上の応用としては、薬剤、ビタミン、食品生産に関与する微生物の改良、エネルギー問題への寄与、環境汚染物質の浄化等々があげられる。

インターフェロンの生産など、すでに実用化の段階に入っており、これらの応用研究がすべてではないにしても実用化に至れば、偉大な技術革命、産業革命が達成されうであろう。しかし、生産される物質や製品がこのような実験の結果作られたものと全く同一であるとしても培養の過程に含まれる諸種の成分やその変化や複雑な因子の介在など、解明されねばならない多くの問題を内

在しており、さらに組換え DNA 実験とその応用としての遺伝子工学へのスケールアップに伴う、ことにバイオハザードへの対策が緊急に確立されねばならない。

VI. バイオハザード防止対策

上記の諸種の異なる要因による諸種のバイオハザードはいかにして防止されるべきであるか、基本的事項について簡単に記述する。

1. 病原微生物による諸種感染症に対する対策

1) 国際伝染病と輸入感染症 これらの感染症の移入防止については、従来の検疫の強化、法規遂行の徹底などのほか、高度安全病棟や高度安全実験室の設置、拡充と、その適切な運営が必要である。海外旅行者への教育指導なども忽せにしてはならない。

2) 実験室内感染 病原微生物研究者やその周辺の人々が最も遭遇することの多いバイオハザードとして最も身近な実験内感染については、既述のごとき諸種の発生要因について十分な認識をもち、対処することが肝要である。不注意による事故は厳に避けねばならない。化学療法剤の進歩普及は病原菌に対し組みし易しとする傾向が近年研究者や技術者の間にみられないではないが、それは大きな誤りである。エアロゾルの発生は、菌体の機械的な破壊の際などに伴い易いが、ビペットによる単なる混合希釈の折などにも発生する。

3) 院内感染 汚染源に対する滅菌、消毒の徹底が肝要である。院内に感染防止委員会を設け、院内の相互連携を密にするとともに外部機関との連繫も必要である。

白血病、火傷、免疫不全症候群などの重症疾患の患者には感染がおこり易く、むしろそのために死亡する例が多いだけに、近年バイオクリーン・システムによる感染症の予防、治療が行われるようになった。いわば準無菌の病室 (bioclean room) に患者を収容し病原菌から隔離するという意味で、通常の病原菌保持者の隔離と区別して逆隔離 reverse isolation と呼ぶ。設備に高額の費用がかかるので、一般的普及には未だ遠い。

2. 病原微生物の取扱いにおけるバイオハザードへの対策

実験室内感染の要因は上述のごとき各種あるが、感染源としてのエアロゾルの危険は常に大きく、その発生防止と発生したエアロゾルによる汚染からいかに実験者を守るかということが一つの重要なポイントである。この場合の汚染は、生菌と毒素を含めて考慮される。汚染に対する危害防止対策は、つぎの三つの基本的手段によ

る。

a. 封じ込め containment 汚染源の存在と、発生する汚染物の量がおおよそ知られている場合には、これを一定の境界内に封じ込め、実験者および外界への汚染を防ぐ。

b. 排除 exclusion 実験野 および 実験材料 (培養細胞、実験動物など) が外界の汚染要因で汚染されないように、一定の境界内から汚染要因を排除する。

c. 排除と封じ込めの併用 病原微生物の実験においては、外界からの汚染、他実験からの交差汚染などを予防する必要がある。病原微生物を培養している実験材料自体も汚染源であり、実験操作により汚染要因を発生させる。従つて排除と封じ込めを同時に行う必要がある。遺伝子操作、腫瘍ウイルスなどの実験は、汚染による障害が発生するとしても、それを認めるのはかなり後であるから、この併用処置がとくに要求される。

1) 封じ込めの方法

物理的封じ込め physical containment と生物学的封じ込め biological containment とに分けられる。後者は主として組換え DNA 実験において前者とともに用いられる封じ込めの手段であり、後に述べる。ここでは、物理的封じ込めについて少し詳しく述べよう。

物理的封じ込めは、P1, P2, P3, P4 の四つのレベルに区分される。各レベルごとに設定された封じ込めの設備、特別実験室設計および実験実施要領の三要素を厳守

表7 物理的封じ込め区分

段階	設備および作業要領
P 1	通常の微生物実験室、外来者の立入りをとくに禁止しない。
P 2	実験中一般外来者の立入り禁止区域。エアロゾル発生のおそれがある実験は生物学用安全キャビネットⅡ型内で行う。
P 3	二重ドアまたはエアロックにより外部と隔離した実験室、登録者以外立ち入り禁止。常に外部より空気の流入が行われ、HEPA フィルターを通し外部へ排出される構造。実験は生物学用安全キャビネットⅡ型内で行う。
P 4	独立した建築物で隔離域で外部から遮断された構造。室内空気は隔離に応じて段階的に外部より陰圧する。実験は密閉型安全キャビネットⅢ型内で行う。登録者以外立ち入り禁止。

しなければならない。より危険とみなされる実験ほどレベルの数字が大きくなり、より厳重な物理的封じ込めが要求される。物理的封じ込め区分について、表7に各段階ごとの設備および作業要領を要約した。

2) 物理的封じ込めの設備・施設

病原微生物を扱う実験室では、その危険度に応じて実験者がそれに接触する危険を減少させるために、それを一定の区域内に封じ込める対策と、実験室から病原微生物が外部環境に漏出するのを防止する対策の二つが必要である。前者を一次隔離、後者を二次隔離という。換言すれば、一次隔離は病原体と実験者の間の隔離で、実験者の感染防止を目的としたものであり、二次隔離は実験室と外界の間の隔離で、実験室外の人の感染防止を目的とする。

バイオハザードの大多数の事例は実験室内で発生する故、一次隔離を充分に行うことがその最も重要な対策であり、それは二次隔離を減少させることに通じる。

一次隔離は安全キャビネットにより行われる。二次隔離は実験室に特別の構造、例えば、気密構造、消毒可能な壁や床、エアロック、紫外線殺菌灯、気圧差空調、排水、滅菌、更衣室などを必要とする。

a. 安全キャビネット safety cabinet

その種類、性能、使用目的から NIH はクラス I, II A, II B, III の四種に分類している。I はオープン方式の部分隔離で、わが国では使用されない。II A 型、II B 型はラミナーフロー方式で部分隔離であるが、前面の開閉口に空気のバリアーを作り作業者の安全を確保する。キャビネット内を流れる空気を HEPA フィルター濾過で滅菌することにより汚染を防止する。両型の相違は流入速度と排気量の相違であり、後者の方がともに大である。キャビネットとして最も多用されるのは前者である。クラス 2, 3 (予研分類ではクラス 2b, 3b) 病原微生物を対象とする。クラス III はグローブ・ボックス方式のガス・タイト・キャビネットで、内部は陰圧に保たれ、作業はグローブを介して行われる完全隔離方式で、クラス 4 病原微生物を対象とする。

b. 高度安全実験室 maximum containment laboratory
クラス 4 の最も強力な病原微生物を取扱う隔離実験室は、最高度の物理的封じ込めを必要とし、このような実験室は高度安全実験室と邦訳されている。米国、英国、南ア連邦などの諸国、わが国では予研に設置されている。

c. HEPA フィルター High efficiency particulate air filter (高性能微粒子除去装置)

安全キャビネット、諸種の実験室 (高度安全実験室を含む)、バイオクリーン・ルームなど空気濾過滅菌のために近年開発され、広範囲に使用されているフィルターである。それは熱発生単分散 DOP (dioctyl phthalate) の $0.3 \pm 0.03 \mu\text{m}$ 粒子を 99.97% 以上捕捉しうる。従来のいわゆる高性能フィルター high efficiency filter ($1 \mu\text{m}$ 粒子を約 90% 捕捉) よりはるかに効率が高い。HEPA フィルターは物理的封じ込めに不可欠のものであるが、適当な間隔で交換する必要があることはいうまでもない。

3) 建築学的視点と関係法規

バイオハザード防止のため実験室には建築学的な配慮が必要である。P1 レベルの実験ではその配慮は不必要であるが、P2 レベル以上において、そのレベルが上がるほど厳重にしなければならない。そこには関係諸法規が関与し、それを遵守することが義務づけられている。

4) 感染性材料の輸送その他の問題

バイオハザードの分野で慣用される用語としての感染性材料 (もしくは感染性物質) とは、ヒトあるいは動物の感染をおこすか、その可能性が疑われる材料もしくは物質を指し、純培養の微生物株のみならず、患者由来の病的材料で病原体で汚染されているものも含まれる。ただし、各国の衛生当局で認可をうけているワクチン類や生菌ワクチン用種株などはこの定義からはずされる。

この感染性材料の輸送、郵送に伴うバイオハザードも忽にしない点であり、それに関する国際協議機関として、UPU (United Postal Union), IATA (International Air Transport Association), United Nations Committee of Experts on the Transport of Dangerous Goods の三機関があり、WHO はこの問題について専門委員会を開催し、討議の結論をこれらの機関に勧告している。わが国では郵政省規約がある。

感染性材料の輸送、郵送に際して包装、容器、外装、輸送担当者、受取人の責任、輸送事故とその緊急対策などについて熟知する必要がある。

カルチャーコレクションの保管についてもバイオハザード上充分の知識、技術が必要であり、菌株の分譲、交換についても上記感染性材料の場合の一部として規約が守られねばならない。

5) 組換え DNA 実験におけるバイオハザード対策

まず危険の可能性がある組換え体を外界に漏出、拡散させないようにすることが肝要であるが、万一特定の設備外に拡散した場合にも、そこで生存させないようにす

ることが要求される。そのための手段としては、施設、設備、操作方法に関するガイドラインに従って外界への組換え体の拡散を防ぐ、上記の物理的封じ込めと、実験目的外の他の生細胞に移行する可能性が小さいベクターと特殊な培養条件下でのみ生存する宿主を用いることにより、物理的封じ込めにミスがあつたときにも実験装置外への組換え体拡散を防止しうるようにする生物学的封じ込め biological containment の二つが規定されている。

生物学的封じ込めは、B1, B2 の二つのレベルに分けられる。B1 レベルの宿主・ベクター系として文部省告示の段階では、宿主として *E. coli* K12 株とその誘導体をベクターとしては接合能力のないプラスミドやバクテリオファージを用いる系のみが特記されており、これを EKI と呼ぶ。B2 レベルの宿主・ベクター系は、B1 レベルよりもさらに普通の自然環境下での生存能力が低い宿主を用い、その宿主に対し依存性のより高いベクターを用いることにより、より高度の封じ込めを図るもので、宿主・ベクターの組合せとしては *E. coli* K12 株に由来するものをとくに EK2 と呼ぶ。

組換え DNA 実験に伴うバイオハザードの防止には、その実験対象に応じて、物理的封じ込めの四つのレベルと生物学的封じ込めの二つのレベルの組合せにおいて行われることになる。

組換え DNA 実験、とくにその応用研究が諸目的に実用化される場合に推定されるバイオハザードについては社会的問題ともなっており、米国を中心として多くの論議がなされ厳しい制約が実験に加えられていた。わが国でも、それに準じて、文部省による「大学等の研究機関等における組換え DNA 実験指針」が1979年公表された。

しかし、組換え DNA 実験の安全性に関する議論が沸騰した当初の異常なまでに慎重で厳重な規制が、まず米国において緩みはじめ、1981年には實際上ほとんどその枠をはずしたといつていい段階に至っている。果たしてその方針が正しいかどうか、今後慎重に検討すべき重要な課題とみたい。

おわりに

Biohazards という言葉は、近年いつのまにか造られたものであり、とくに病原微生物による諸種のハザードがクローズアップされているが、実はそれは人類が古くから災いされてきたものであり、環境、衛生状態の改善、化学療法、予防接種の開発、進歩により近年顕著に

抑制されたとはいえ、今日依然として人類はそれより完全に開放されるに至っていない。のみならず、国際交流や社会生活機構の複雑性の増大は、むしろバイオハザードの内容を多極化し、多様化して幾多の解決を迫られている問題点を残し、これを人類に強いているのが現状である。

病原微生物のもたらすさまざまなバイオハザードと組換え DNA 実行に伴うハザードについて述べ、現在それらをどのように防止するために対策が講じられているかについて略記した。

小文は第25回日本医真菌学会総会における特別講演の要旨であるが、講演の機会を与えられた会長、順天堂大学医学部内科学教授池本秀雄博士に深甚の謝意を表する。

なお、小文の記述には著者編「微生物によるバイオハザードとその対策」および大谷ら編「バイオハザード対策ハンドブック」より引用するところが多かつたことを付記しておく。

文 献

バイオハザード全般

- 1) Andersen, R.E., Stein, L., Moss, M.L. and Gross, N.H.: Potential infectious hazards of common bacteriological techniques. *J. Bact.*, **64**: 473, 1952.
- 2) Biohazards in biological research. Proc. of Conference, Jan. 1973. Cold Spring Harbor Laboratory.
- 3) Bodily, H.L.: Laboratory safety. "Diagnostic Procedures for Bacterial, Mycotic and Parasitic Infections", ed. by Bodily, H.L. *et al.* 5th ed., p. 4 et seq. New York, American Public Health Association, 1970.
- 4) Department of Health & Social Security: Report of the Working Party on the Laboratory Use of Dangerous Pathogens (Chairman: Sir George Godber) Cmnd. 6054, London, HMSO, 1975.
- 5) Hellmann, A., Oxman, M.N. and Pollack, R. (Ed.): "Biohazard in biological research", Cold Spring Laboratory, Cold Spring Harbor, New York, 1973.
- 6) Huffaker, R.F. (Ed.): Collection, Handling & Shipment of Microbiological Specimens Atlanta, Georgia: US Department of Health, Education & Welfare, Public Health Service, 1973.
- 7) Kalter, S.S. and Heberling, R.L.: Biohazards and Simian viruses. "Comparative Leukemia Research 1973. Workshop on Problems and

- Progress in the Control of Biohazards in Experimental Cancer Research", p. 759, 1973.
- 8) Kawamata, J. and Yamanouchi, T.: Protection against biohazards in animal laboratories. *Ibid.* 779, 1973.
 - 9) Oya, A.: Biohazards in the field of microbiology. *Ibid.* 775, 1973.
 - 10) Phillips, G.B.: Microbiological hazards in the laboratory. 1; Control, 2; Prevention. *J. Chem. Ed.*, **42**: A43, A117, 1965.
 - 11) Reitman, M., Moss, M.L., Harstad, J.N., Alg, R.L. and Cross, N.H.: Potential hazards of laboratory techniques. I. Lyophilization. *J. Bact.* **68**: 541, 1954.
 - 12) Shimojo, H.: Virus infections in laboratories in Japan. "Comparative Leukemia Research 1973, Workshop on Problems and Progress in the Control of Biohazards in Experimental Cancer Research". p. 771, 1973.
 - 13) US Department of Health: Various memoranda, including: Eye Hazard Area; Foreign Quarantine-Importation of Etiologic Agents and Vectors; Packaging Requirements; Caustic Chemicals & Eye Protection; Collecting, Handling & Shipment of Microbiological Specimens. Atlanta, Georgia: Center for Disease Control, US Department of Health, Education & Welfare Public Health Service, 1968—75.
 - 14) Wedum, A.G., Barpey, W.R. and Hellman, A.: Handling of infectious agents. *J. Am. Vet. Ass.*, **16**: 1557—1567, 1972.
 - 15) Wedum, A.G. and Kruse, R.H.: Assessment of risk of human infection in microbiological laboratory, M. p. 19, Dept. of Army, Fort Detrick, Md., 1966.
 - 16) バイオハザードの概念と設備. 日本エアータック (株). 技術資料 No. 05, 1978.
 - 17) 岩田和夫: 病原微生物によるバイオハザードの現状と問題点. *メダシメディア*, **25**: 702—713, 1979.
 - 18) 岩田和夫: 病原微生物の危険度分類とバイオハザードの防止対策. *臨床と細菌*, **6**: 371—378, 1979.
 - 19) 岩田和夫編: 微生物によるバイオハザードとその対策. ソフトサイエンス, 東京, 1980.
 - 20) 福見秀雄: 国際伝染病と輸入感染症 (特集) 定義とその背景について. *日本臨床*, **38**: 4—7, 1980.
 - 21) 金井興美: 国際伝染病と輸入感染症 (特集) 病原細菌の危険度分類. *日本臨床*, **38**: 14—23, 1980.
 - 22) 北村 敬: 国際伝染病と輸入感染症 (特集) 国際的動向と各国の現状. *日本臨床*, **38**: 112—117, 1980.
 - 23) Hellman, A.: バイオハザードのコントロールと腫瘍ウイルス研究の隔離管理. *パイオテク*, **3**: 790—805, 1972.
 - 24) 長谷川慧重: 国際伝染病と輸入感染症 (特集) 世界分布. *日本臨床*, **38**: 8—13, 1980.
 - 25) 大谷 明: バイオハザードの実際. *臨床とウイルス*, **5**: 33—39, 1977—1978.
 - 26) 清水文七: 国際伝染病と輸入感染症 (特集) ウイルスの危険度分類. *日本臨床*, **38**: 24—28, 1980.
 - 27) 大谷 明, 内田久雄, 北村 敬, 山内一也: バイオハザード対策ハンドブック. 近代出版, 東京, 1981.
- ### バイオハザード指針
- 1) Classification of Etiologic Agents on the Basis of Hazard, 5th ed. Center for Disease Control, U. S. Department of Health, Education, and Welfare, 1977.
 - 2) Code of safety precautions for biohazard operations in the research section. "Diseases of Breeding Department", p. 1—80, Central Veterinary Laboratory, Weybridge, 1978.
 - 3) Control of laboratory use in the United Kingdom of pathogens very dangerous to humans. Department of Health and Social Security, U.K., 1976.
 - 4) Lab. Safety at the Center for Disease Control; U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service. Center for Disease Control, Atlanta, Georgia, USA Mar., 1979.
 - 5) Minimum Safety Guidelines for Research Involving Oncogenic Viruses. National Cancer Institute, N.I.H., U.S.D.H.E.W., 1974.
 - 6) National Cancer Institute: Safety Standards for research involving oncogenic viruses. U.S. Department of Health, Education, and Welfare Publication, No. (NIH) 75—790 Oct., 1974.
 - 7) U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service: National Institutes of Health Biohazard Safety Guide. U.S. Government Printing Office, Washington, D.C. 20402, 1974.
 - 8) 国立予防衛生研究所 バイオハザード 資料集 I, 1976; II, 1978.
- ### 実験室内感染
- 1) Harris, A.H. and Coleman, M.D. (Ed.): Laboratory infections and accidents. "Diagnostic Procedures and Reagents 4th ed., Chap. 3, New York, American Public Health Association,

tion, 1963.

- 2) Phillips, G.B.: Causal factors in microbiological laboratory accidents and infections. Dissertation Abstr., **26**: 7304, 1965.
- 3) Reitman, M., Frank, M.A., Alg, M.R. and Wedum, A.G.: Infectious hazards of the high speed blender and their elimination by a new design. Appl. Microbiol., **1**: 14, 1953.
- 4) Smadel, J.E.: The hazards of acquiring virus and rickettsial disease in the laboratory. Amer. J. Pub. Hlth., **41**: 788, 1951.
- 5) Pike, R.M.: Laboratory associated infections: Summary and analysis of 3291 cases. Health Lab. Scie., **13**: 105, 1976.

空気伝播

- 1) Darlow, H.W.: Airborne infection. Lab. Pract., **9**: 777, 1960.
- 2) Langmuir, A.D.: Epidemiology of airborne infection. Bact. Rev., **25**: 173, 1973.
- 3) Lidwell, O.M. and Noble, W.C.: Fungi and clostridia in hospital air; the effect of air conditioning. J. Appl. Bact., **39**: 251, 1975.
- 4) Wedum, A.G.: Control of laboratory airborne infection. Bact. Rev., **25**: 210, 1961.

院内感染と治療

- 1) Collins, C.H., Hartley, E.G. and Pilsworth, R.: The prevention of laboratory Acquired infection. *Public Health Laboratory Service Monograph* No. 6 ed. by Willis, A.T. and Collins, C.H. HMSO London, 1974.
- 2) Levenson, S., Trexlar, S.M.P.C. et al.: Application of the technology of the germfree laboratory to special problems of patient care. Amer. J. Surgery, **107**: 710—722, 1964.
- 3) Sulkin, S.E.: Laboratory-acquired infections. Bact. Rev., **25**: 203, 1961.
- 4) Sulkin, S.E. and Pike, R.M.: Survey of laboratory-acquired infections. Amer. J. Pub. Hlth., **41**: 769, 1951.
- 5) 天木一太, 武尾 宏: 癌の化学療法と Bioclean システム. 日本臨床, **33**: 5, 1911—1917, 1975.
- 6) 感染症研究会: 院内感染と医療監視. 菜根出版, 東京, 1978.
- 7) 感染症研究会: 院内感染防止と病院管理. 菜根出版, 東京, 1978.
- 8) 川名林治: 院内感染. 臨床と研究, **51**: 3106, 1974.
- 9) 正岡 徹: 無菌病室における治療と看護. 院内感染防止対策ハンドブック 6, 菜根出版, 東京, 1979.
- 10) 三輪谷俊夫, 橋本 博, 前島健治監修 (感染症研究会編): 感染防止対策ハンドブック, 全 6

巻, 菜根出版, 東京, 1978.

- 11) 斎藤 誠: 院内感染. 診断と治療, **55**: 1812, 1967.
- 12) 斎藤 誠: 国際伝染病と輸入感染症 (特集) 院内感染と病院管理. 日本臨床, **38**: 92—96, 1980.
- 13) 山田一正, 植谷忠昭, 今林一夫: バイオクリンシステムにおける急性白血病の化学療法. 感染炎症免疫, **3**: 191—198, 1973.
- 14) 山吉孝雄ほか: 無菌環境に関する環境および細菌学研究. 空気清浄, **14**: 1—10, 1976.

人獣共通伝染病と実験動物の感染

- 1) Biohazards and zoonotic problems of primate procurement, quarantine and research. Proc. of NCI symposium. *Cancer Research Safety Monograph Series*, Vol. 2, 1975.
- 2) Fiennes, R.: Zoonoses of primates. "The Epidemiology and Ecology of Simian Diseases in Relation to Man", Cornell University Press, N. Y., 1967.
- 3) Darlow, H.W.: Safety in the animal house. Lab. Animal, **35**: 1967.
- 4) Graham-Jones, O. (Ed.): "Some diseases of animals communicable to men in Britain", p. 1—338, Pergamon Press, London, 1968.
- 5) Laboratory Animal Handbooks; Hazards of handling simians Proc. of 29th Symposium by Permanent Section for Microbiological Standardization, 1969.
- 6) Laboratory Animal Handbooks 4: Hazards of handling simians ed. by Perkins, F.T. and O'Donoghue, P.N. London, Laboratory Animals Ltd., 1969.
- 7) National Academy of Sciences: Nonhuman primates; Standards and guidelines for the breeding, care, and management of laboratory animals, 1973.
- 8) National Institutes of Health: Hazard control in the animal laboratory.
- 9) Phillips, G.B. and Jemski, J.V.: Biological safety in the animal laboratory. Lab. Anim. Care, **13**: 13—20, 1963.
- 10) Safety precautions for use in veterinary laboratories. p. 1—59, Central Veterinary Laboratory, Weybridge 1978.
- 11) Seamer, J. (Ed.): Safety in the animal house. "Laboratory Animals Handbook 5" Laboratory Animals Center, London, 1972.
- 12) Steele, J.H. (Ed.): "Handbook series in zoonoses", Section A; Bacterial, Rickettsial and Mycotic Diseases, vol. 1, ed. by Stoenner, H., Torten, M. and Kaplan, W., p. 1—642, CRC Press, Florida, 1979.

- 13) 今泉 清：人畜共通伝染病。p. 1—81, 日本獣医師会, 東京, 1969.
- 14) 熊谷哲夫：動物病原体の安全対策と隔離施設。臨床とウイルス, 5: 236—244, 1977.
- 15) 能美季一：家畜疾病予防学, 家畜から感染する人の疾病。p. 318—362, 明文堂, 東京, 1941.
- 16) 笹原二郎, 村瀬信雄, 柴田重孝, 清水悠紀臣, 椿原彦吉編：獣医伝染病学, p. 1—630, 近代出版, 東京, 1979.
- 17) 山内一也：医学生物学研究用の霊長類におけるウイルス汚染の問題, 実験動物, 24: 1—12, 1975.
- 18) 藤原公策, 中川雅郎, 石井俊雄, 高垣善男(編)：実験小動物の感染病—細菌感染・ウイルス感染・寄生虫病—, ソフトサイエンス社, 東京, 1977.

エアロゾル

- 1) Barbeito, M.S., Alg, R.L. and Wedum, A.G.: Aerosol production in laboratory techniques. Am. J. Med. Technol., 27: 318, 1961.
- 2) Chatigny, M.A. and Clinger, D.I.: Contamination control in aerobiology. "An Introduction to Experimental Aerobiology", ed. by Dimmick, R.L. and Akers, A.B. p. 194, Wiley, New York, 1963.
- 3) Kruse, R.H.: Potential aerogenic laboratory hazards of *Coccidioides immitis*. Amer. J. Clin. Path., 37: 150, 1962.
- 4) Wedum, A.G.: Laboratory safety in research with infectious aerosols. Public Health Report, Washington, 79: 619, 1964.
- 5) Stern, E. et al.: Aerosol production associated with clinical laboratory procedures. Amer. J. Clin. Path., 62: 591, 1974.

微生物毒素 (マイコトキシンを含む)

- 1) Aji, S.T., Kadis, S. and Montie, T.C.: "Microbial Toxins", vol. 1—VIII, Academic Press, New York, 1970—71.
- 2) Bernheimer, A.W.: "Bacterial Toxicology", ed. by Bernheimer, A.W., p. 85—97, John Wiley and Sons, New York, 1976.
- 3) Iwata, K.: Fungal toxins as a parasitic factor responsible for the establishment of fungal infections. Mycopathol., 65: 141—154, 1978.
- 4) Weinbaum, G., Kadis, S. and Aji, S.T.: "Microbial Toxins", vol. IV p. 1—433, Academic Press, New York, 1971.
- 5) Aibara, K. and Yano, N.: New approach to aflatoxin removal. "Mycotoxins in Human and Animal Health", ed. by Rodricks, J.V., Hesseltine, C.W. and Mehlman, M.A. p. 151—

161, Pathotox Publishing, Inc., Park Forest South, Illinois, 1977.

- 6) Coveney, R.D., Peck, H.M. and Townsend, R.J.: Microbiological deterioration in the tropics. "Society of Chemical Industry Monograph No. 23", p. 32—43, 1966.
- 7) Dewhurst, F.: Carcinogens in the laboratory. Lab. Equip. Digest., 10: 57, 1972.
- 8) Goldblatt, L.A. and Dollear, F.G.: Detoxification of contaminated crops (Review). "Mycotoxins in Human and Animal Health", ed. by Rodricks, J.V., Hesseltine, C.W. and Mehlman, M.A., p. 140—150, Pathotox Publishing, Inc., Park Forest South, Illinois, 1977.
- 9) Howe, J.R.: A method of recognizing carcinogens in the laboratory. Lab. Prac., 24: 457, 1975.
- 10) Shank, R.C.: Mycotoxicoses of man; Dietary and epidemiological consideration. "Mycotoxic fungi, Mycotoxins, Mycotoxicoses", ed. by Wyllie, T.D. and Morehouse, L.G., Marcel Dekker, Inc. New York, 1978.
- 11) Stoloff, L.: Aflatoxins—An Overview. "Mycotoxins in human and animal health", ed. by Rodricks, J.V., Hesseltine, C.W. and Mehlman, M.A., p. 7—28, Pathotox Publishing, Inc., Park Forest South, Illinois, 1977.
- 12) 厚生省 環境衛生局 食品衛生課長 通達 (環食 第128号昭和46年3月16日): カビ毒 (アフラトキシン) を含有する食品の取扱いについて (昭和54年版, 食品衛生小六法, p. 1243—1246, 新日本法規刊).
- 13) 栗飯原景昭: マイコトキシン. 食品衛生学 (辺野喜正夫, 栗飯原景昭, 内山充編), p. 225—258, 朝倉書店, 東京, 1980.
- 14) 大坪浩一郎: マイコトキシンによる健康障害 (総説). 公衆衛生, 44: 477—484, 1980.

バイオハザード防止対策の指針

- 1) CDC: Standard operating procedures for maximum security laboratory, building 5-A.
- 2) Guyton, H.G. and Decker, H.M.: Respiratory protection provided by five new contagion masks. Appl. Microbiol., 11: 66—68, 1963.
- 3) Jemski, J.V. and Phillips, G.B.: Microbiological safety equipment. Lab. Anim. Care, 13: 2—12, 1963.
- 4) NCI: Effective use of the laminar flow biological safety cabinet.
- 5) NCI: Specification; General purpose clean air biological safety cabinet. Oct. 1, 1973.
- 6) NCI: Operations guidelines Building 41. Safety guidelines at Washington Primate

Center, 1; Recommendations for control of biological hazards in the primate center, 2; Protective measures to minimize biological hazards in the necropsy room.

- 7) NIH: A secondary reservoir and filtration apparatus for vacuum systems. Feb. 1972.
 - 8) NIH: Specification; Laminar flow biological safety cabinet. May 15, 1973.
 - 9) US Army, Fort Detrick: Safety regulations. Microbiological and industrial safety. May, 1969.
- バイオハザード防止対策全般
- 1) Biohazard and Injur Control in the Biomedical Laboratory 18th in a series of short courses conducted by the University of Minnesota School of Public Health, Sponsored by NCI, 1976.
 - 2) Chatigny, M.A.: Protection against infection in the microbiological laboratory; devices and procedures. Adv. in Appl. Microbiol., **3**: 131 (ed. by Umbreit, W.) Academic Press, London, 1961.
 - 3) Code of safety precautions for biohazard operations in the research section, Diseases of Breeding Department, Centr. Vet. Lab. 1—80, Weybridge, 1978.
 - 4) Darlow, H.W.: Safety in the microbiological laboratory. "Methods in Microbiology" ed. by Norris, J.R. and Ribbons, D.W. vol. 1, p. 174. Academic Press, London, 1969.
 - 5) Darlow, H.M.: Safety in the microbiology laboratory. "An introduction. In Safety in Microbiology", ed. by Shapton, D.A. and Board, R.C. p. 1, Soc. Appl. Bacteriol. Technical Series No. 6, Academic Press, London, 1972.
 - 6) Frederick Cancer Research Center: Packages for shipment of etiologic agents, tested for compliance with the environment and test conditions prescribed by the department of transportation, 1974.
 - 7) Harrington, J.M.: Health of laboratory workers. Proc. Roy. Soc. Med., **68**: 94, 1975.
 - 8) Health and Safety Executive: Basic rules for health and safety at work. HMSO London, 1975.
 - 9) Hellman, A.: Biohazard control and containment in oncogenic virus research. Atlanta, Georgia; US Department of Health, Education & Science. Public Health Service, 1975.
 - 10) Hellman, A.: バイオハザードのコントロールと腫瘍ウイルス研究の隔離管理. バイオテック, **3**: 790—805, 1972.
 - 11) Imperial College of Science & Technology, University of London: Precautions against Biological Hazards. Imperial College London, 1975.
 - 12) Institute of Science Technology: Proceedings of Symposium on Laboratory Safety (ISTEX). Institute of Science Technology, London, 1968.
 - 13) International Association of Medical Laboratory Technologists (19680 Round table discussion about how to avoid laboratory infections). Proceedings of IAMLT Congress", Copenhagen (1970) and in Brit. Med. J., **3**: 454, 1968.
 - 14) Medical Research Council: Safety Precautions in Laboratories. Medical Research Council, London, 1973.
 - 15) Moore, B.: Handling of infectious material in the laboratory. Ann. Clin. Biochem., **8**: 136, 1971.
 - 16) Phillips, G.B.: Back Contamination. In "Planetary Quarantine Principles, Methods and Problems" ed. by Hall, L.B., p. 121—160, Gordon and Greach Publishers, New York, 1971.
 - 17) Shapton, D.A. and Board, R.C. (Ed.): Safety in Microbiology. Soc. Appl. Bacteriol. Technical Series 6, Academic Press, London, 1972.
 - 18) Sulkin, S.E.: Material prepared specifically for the NCI training course of "Principles of Biohazard and Injury Control in the Biomedical Laboratory", 1972.
 - 19) U.S. Army: Safety regulation, microbiological, chemical and industrial safety. FDR 385-1, U.S. Army Research Institute of Infectious Disease, Fredrick, 1969.
 - 20) US Department of Health: Lab Safety at the Center for Disease Control (Section I; Administrative Aspects of Biosecurity, Section II; Preventive Aspects of Biosecurity for Persons Working with Hazardous Microbiologic Agents). Atlanta, Georgia; Center for Disease Control, US Department of Health, Education, & Welfare Public Health Service, 1974.
 - 21) U. S. Public Health Service: NIH Biohazard Safety Guide. GPO Stock No. 174000383. Supt. Documents, U. S. Government Printing Office, Washington, D.C., 1974.
 - 22) Wedum, A.G.: Bacteriological safety. Am. J. Publ. Hlth., **43**: 1428, 1953.
 - 23) Wedum, A.G., Barkley, W.E. and Hellman, A.: Handling of infectious agents. J. Amer. Vet. Med. Ass., **161**: 1557, 1972.
 - 24) 森国 勉: 国際伝染病と輸入感染症 (特集) 各国の防疫対策. 日本臨床, **38**: 118—121, 1980.

バイオハザード防止の設備と機器

- 1) British Standard No. 5726, Specification for microbiological safety cabinets, London, 1979.
- 2) Brown, S.S.: Laboratory design and chemical hazards. *Ann. Clin. Biochem.*, **8**: 125, 1971.
- 3) Evans, C.G.T., Harris-Smith, R. and Stratton, J.E.D.: The use of safety cabinets for the prevention of laboratory acquired infection. "Safety in Microbiology", ed. by Shapton D.A. and Board R.G. p. 21. Soc. Appl. Bacteriol. Technical Series No. 6, Academic Press London, 1972.
- 4) Facilitation and Safety in the International Transfer of Research Materials. W.H.O. CDS/SMM/76. 1 Rev. 1, 1976.
- 5) Howie, J.: Sterilization of discarded cultures. *J. Appl. Bacteriol.* **36**: 1, 1973.
- 6) NASA, NHB 5340. 2 Standards for Clean Room and Clean Work Stations for Microbially Controlled Environment.
- 7) National Sanitation Foundation Standard No. 49, Class II (laminar flow) Biological Safety Cabinetry. *Ann. Arbor MI*, 1976; Proposed Revision of Standard, No. 49, 1979.
- 8) NCI: Tentative design guidelines for virus containment laboratories. Jan. 1974.
- 9) Phillips, G.B. and Runkle, R.S.: Laboratory design for microbiological safety. *Appl. Microbiol.*, **5**: 378—389, 1967.
- 10) Runkle, R.S. and Phillips, G.B.: "Microbial Contamination Control Facilities", Litton Education Publishings, Inc. Washington, D.C., 1969.
- 11) Runkle, R.S. and Phillips, G.B. (Ed.): "Microbial Contamination Control Facilities", Van Nostrand Reinhold, New York, 1969.
- 12) US Army Biological Laboratory, Fort Detrick: Design criteria for microbiological facilities at Fort Detrick. vol. 1-2.
- 13) US Department of Health: Biological Safety Cabinets. Atlanta, Georgia: US Department of Health. Education & Welfare Public Health Service, 1973.
- 14) Wedum, A.G., Hanel, E., Phillips, G.B. and Miller, O.T.: Laboratory design for study of infectious disease. *Am. J. Pub. Hlth.*, **46**: 1102—1113, 1956.
- 15) Yalden, M.J.: Laminar flow as applied to bacteriology. "Safety in Microbiology", ed. by Shapton, D.A. and Board, R.G., p. 49. Soc. Appl. Bacteriol. Technical Series No. 6. Academic Press, London, 1972.
- 16) 日野茂男: 生物学用安全 キャビネット クラス

Ⅱ. バイオハザード対策ハンドブック, 大谷ら編, 近代出版, 東京, 1980.

- 17) 加藤貞治: 国際伝染病と輸入感染症 (特集) 高度安全病棟の設備と運営. *日本臨床*, **38**: 97—106, 1980.
- 18) 山内一也: 国際伝染病と輸入感染症 (特集) 高度安全実験室の設備. *日本臨床*, **38**: 107—111, 1980.

組換え DNA 実験とそのバイオハザード

- 1) Berg conference favours use of weak strains. *Nature*, **254**: 6—7, 1975.
- 2) Berg, P.: Genetic engineering: Challenge and responsibility. *American Society for Microbiology News*, **42**: 273—277, 1976.
- 3) Guidelines for research involving recombinant DNA molecules. With Appendix A-D supplementary information on physical containment, National Institutes of Health USA, **56**, 1976.
- 4) Decision of the director. National Institutes of Health to release guidelines for research on recombinant DNA molecules. p. 27, June 23, 1976.
- 5) Lear, J.: "Recombinant DNA, The Untold Story", Crown Publishers, Inc., New York, 1978.
- 6) NAS ban on plasmid engineering. *Nature*, **250**, 1974.
- 7) Report wants controls on bacterial work. *Nature*, **255**: 362, 1975.
- 8) Singer, M.F.: Summary of the proposed guidelines. *Ibid.*, **42**: 277—287, 1976.
- 9) Singer, M. and Söll, D.: Guidelines for DNA hybrid molecules. *Science*, **181**: 1114, 1973.
- 10) 大学等の研究機関における組換え DNA 実験指針. 文部省告示第42号, 1979.
- 11) 佐藤哲治, 中村桂子: 組換え DNA 分子がもつ潜在的危険性について—日本の科学者の反応と今後の問題. *蛋白質核酸酵素*, **20** (No. 10), 1975.

その他

- 1) Agrios, G.N.: "Plant Pathology", Academic Press, Inc. N. Y., 1969.
- 2) Bretherick, L.: "A Handbook of Reactive Chemical Hazards", Butterworths, London, 1975.
- 3) Muir, G.D. (Ed.): "Hazards in the Chemical laboratory", Royal Institute of Chemistry, London, 1972.
- 4) National Fire Protection Association Munual of Hazardous Chemical Reactions. National Fire Protection Association, 60 Batterymarch St, Boston 02110, USA.

- 5) Neergaard, P.: Quarantine policy for seed in transfer of genetic resources. "Plant health in International transfer of genetic resources", p. 309—314, CRC Press, Inc., 1977.
- 6) Tryon, G.H. (Ed.): "Fire Protection Handbook". Boston, National Fire Protection Association, 1962.
- 7) 天野博之ら：国内二次感染と思われる脳性熱帯マラリアの一剖検例. 日本熱帯医学会雑誌, 4: 195—205, 1976.
- 8) 木村三生夫, 平山宗宏：「予防接種の手びき」第3版, 近代出版, 東京, 1980.
- 9) 厚生省公衆衛生局保健情報課監修：「予防接種ハンドブック」, 日本医事新報社, 東京, 1979.
- 10) 真下啓明：抗生物質療法の副作用. 総合臨床, 28: 1481, 1979.

Biohazards due to Microorganisms: The Current Points at Issue and Safety

Kazuo Iwata

Department of Microbiology, Meiji College of Pharmacy, Setagaya-ku, Tokyo 154, Japan

The general considerations on biohazards that have become a serious global problem, particularly due to microorganisms, were outlined. The current important problems at issue such as hazards caused or to be caused by infectious agents, microbial toxic secondary metabolites, experiments on combinant DNA, were introduced. The safety in handling hazardous materials was also discussed.