

1. 蚊幼虫防除区。媒介蚊に対する最も有効で経済的な防除法は幼虫に対する発生源対策である。経験的には、地方自治体の財源を利用して、ヒト及び家畜に感染が及ぶ前に、蚊幼虫の発生源に殺虫剤を投入するプログラムが最善である。このプログラムは、ある地域でヒトの病気が発生したとの報告を受けた後でも最初に実施すべき緊急活動である。殺虫剤の空中散布によって媒介蚊の成虫を防除する方法は最後の手段として保留すべきである。
2. 公衆に対する対応。蚊媒介性疾患に対する防除計画の重要な部分は、これらの疾患がどのようにして伝播され、それを防ぐにはどのようにすればよいかを、一般住民に対して教育することである。公衆に対する教育は対象となる住民に情報を効果的に伝達するために、行動科学及び社会市場的手段を活用する必要がある。

公衆衛生学的基盤

WN ウイルスを含む節足動物媒介性疾患を効果的に監視し、防除対策を実施するためには、地方自治体及び各州の衛生当局が使用できる財源・人材に対する優先順位を再評価することが必要な場合もある。現在、節足動物媒介性疾患に対して十分に対処できる人的・財政的基盤を備えた州や地方自治体は限られている。各州の衛生部は少なくとも、衛生昆虫学及び獣医学領域において、十分な設備と訓練された人員を備え、アルボウイルスに対する監視及び対応能力を有する必要がある。最終的には、毎年繰り返されるアルボウイルスの脅威が当該州のアルボウイルス性疾患に対する能力を決めることになる。

各種機関間におけるデータの共有

WN ウイルスはヒトを含む多種類の動物に感染する人獣共通感染症である。従って本疾患を有効に監視し、防除対策を実施するには、連邦政府、州立、及び地方自治体において、媒介蚊防除、農業、自然保護に至る数多くの行政管轄機関の間で、調整を図り、情報とデータを交換し、共有することが必要である。このためには、許可を与えられた使用者が誰でもアクセスできる電子的な連絡網を活用することも考えられる。

研究の優先順位

1999年にWNウイルスの流行が何故どのようにして発生したか、このウイルスが西半球に持ち込まれたことが公衆衛生学的及び獣医学的のどのような意味を有し、その流行を効果的に防止するにはいかなる戦略を立てれば良いか、といった質問に答えるには、それ相当の研究を行なわなければならない。本研究会で指摘され、高い優先順位を与えられた研究

項目を下記に記載する：

- ・ 現在及び将来における WN ウイルスの地理的分布
- ・ 野鳥の移動によるウイルスの散布
- ・ 媒介蚊との関係及び飛翔距離
- ・ 脊椎動物宿主との関係及び移動距離
- ・ ウイルスが生存する機構
- ・ 媒介蚊の生物学と行動
- ・ 媒介蚊防除の手法
- ・ 媒介蚊の監視手法
- ・ 予防戦略の開発と評価法の開発
- ・ 実験室内診断法の改良
- ・ ヒトにおける臨床的病像の範囲と長期間にわたる予後
- ・ 動物間の流行が発生している地域における感染の危険要因に関する研究
- ・ ウイルスの発病機構
- ・ 病原性に関する遺伝学的及び分子生物学的関係
- ・ 動物用及びヒト用 WN ウイルスワクチンの開発
- ・ WN ウイルスに対する抗ウイルス治療薬
- ・ 流行の経済的分析

背景・緒言

1999 年夏に、ニューヨーク大都市圏において西ナイル（WN）ウイルスによる脳炎が流行したことは、予想外の出来事であり、ヒト及び動物の病原体が容易に世界の人口密集地域を駆け巡ることを如実に示したものである。この流行は更に、米国における節足動物媒介性疾患に対する監視と予防対策を有効に実施するためには、それにふさわしい準備体制を確立し、十分な公衆衛生学的基盤を整備することの重要性を指摘した。

WN ウイルスは、分類学的にはフラビウイルスの「日本脳炎血清型群」に属し、この群にはセントルイス脳炎（SLE）、日本脳炎、Kunjin、Murray 溪谷脳炎ウイルスその他近縁ウイルスが含まれる。WN ウイルスが最初に分離されたのは 1937 年ウガンダの西ナイル県である。記録にある最初の流行はイスラエルで 1951-1962 年、及び 1957 年である。欧州における WN 脳炎の流行は 1962 年南フランス、1996 年ルーマニア南東部、1999 年ロシア中南部で発生している。WN ウイルスによる最大の流行は 1974 年の南アフリカで発生している。

1999年8月下旬から9月にかけて、ニューヨーク市及び近隣のニューヨーク州の郡で発生した脳炎は、当初髄液（CSF）及び血清を用いたフラビウイルス特異的 IgM 捕捉 ELISA による抗体検査に基づいて、SLE であると想定された。しかしその後、ヒト、鳥類、媒介蚊検体から分離されたウイルスの遺伝子塩基配列から、今回の流行の病原体は WN ウイルスであることが示された。今日までヒトの脳、動物園の鳥類、死亡したカラス、ウマ、媒介蚊のプールから分離されたウイルスの遺伝子塩基配列は同一であり、中東で分離された WN ウイルスの遺伝子塩基配列に最も類似している。

いつ、どのようにして WN ウイルスが北米に持ち込まれたかは不明であるが、感染したヒトが旅行者として持ちこんだ可能性、感染した鳥類或いは媒介蚊が輸入された可能性、更に渡り鳥による持込などのすべてが可能性として考えられる。WN ウイルスは広範囲の動物に感染することができる；ヒトでは通常不顕性感染ないしは軽度の発熱の原因となり、時には発疹を伴うが、少数例では重症の脳炎を呈し、致死的となる場合もある。ニューヨークの例では、実験室内診断法で確定された患者の約 40% に高度の筋力低下が見られ、その 20% は筋電図上神経軸索障害と考えられる弛緩性マヒを呈した。

WN ウイルスは通常、アフリカ、中近東、西アジア、欧州に存在しており、これらの地域では鳥類の疾患の原因となるという記載はない。これらの地域では、カラスその他の鳥類が通常 WN ウイルスに対する抗体を保有していることから、鳥類は WN ウイルスに感染しても不顕性感染ないしは軽症で済むと考えられる。但し一つの例外として、エジプトではスズメに WN ウイルスが感染すると高い致命率を示したという報告がある。同様に SLE ウイルスも鳥類に対して高い病原性を示すという報告はない。従って WN 或いは SLE ウイルスの感染によって、カラスなどの鳥類が高い死亡率を示すことは例外的である。渡り鳥は自然界における両ウイルスの伝播及び散布に重要な役割を演じているかもしれない。SLE ウイルスと同様、WN ウイルスも主に *Culex* 属の蚊によって伝播されるが、*Aedes*, *Anopheles* その他の属の蚊からも分離されている。今回ニューヨークでの流行では、*Culex pipiens* が都市部で採集された蚊の中で多数を占め、WN ウイルスの感染率も高かったことから、この種の蚊が重要な役割を演じていたと推測される。鳥類及び媒介蚊の中にウイルスを早期に検出することが、本疾患に対する防除対策を発動するための指標として重要である。

WN ウイルスが西半球に導入されたことが公衆衛生的及び獣医学的にどのような意味を持つのかは不明である。また本ウイルスが既にどの程度の地域に拡大し、今後いかなる宿主と媒介節足動物と関係を持つようになるのかも判明していない。これらの疑問の幾つかに答えるために、CDC 及び USDA は協力して、アルボウイルス学者、実験室での研究者、媒介蚊対策の専門家、自然生物学者、並びに州及び地方自治体の保健部及び農業部担当官

の会合を支援し、会議は 1999 年 11 月 8—9 日、コロラド州フォートコリンズで開催された。

会議出席者は合同部会において、1999 年のヒトと動物における流行に関する全ての情報を再確認した後、監視、実験室内診断、媒介蚊防除の 3 専門分野別にグループで討議した。会議次第、出席者名簿は巻末の添付資料 A に記した。全てのグループは、添付資料 B に記載した一連の質問事項を与えられ、WN ウイルスが将来公衆衛生及び獣医学に与える影響を追跡するのに必要な議論を展開することの一助とした。

研究会参加者は、1999 年の WN ウイルスのヒトと動物での流行は、公衆衛生担当者がこのような驚くべき事態を予想し、それに対処するための準備体制を整備しておくことに対する警鐘であり、節足動物媒介性疾患の防除には地方自治体、州、及び国家レベルでの公衆衛生基盤を改善することの必要性を認識した。今日のように、ヒト、動物、商品が速やかに輸送される状況下では、従来知られていなかった稀な病原体が将来にも導入される可能性がある。CDC は「新興感染症を予防するための 21 世紀の行動計画」を完全に実施するために可及的速やかに行動すべきであると、一般には認識されている。更に CDC は、WN ウイルスの西半球への導入に対する国家的対策立案においても指導的役割を演ずるべきであると合意されている。

I. 監視体制

世界中に適用できるようなアルボウイルスに対する監視システムは存在しない。どのような専門領域においても、監視体制は 1) アルボウイルスの活動、及び 2) 活用できる経費・人材に依存する。これまでアルボウイルス対策がなかった地域では、鳥類と媒介蚊を基礎とする監視システムを新たに構築しなければならない。ある場合には、過去に存在したが見捨てられたシステムを再活性化することが必要である。別の場合には、既存のシステム（例えば東部ウマ脳炎 [EEE]、西部ウマ脳炎 [WEE]、SLE ウイルスを検出するためのシステム）を改変したり、強化することが最善の対策となる。また別の場合、殊にアルボウイルスの活動が極めて低いか、或いは鳥類・媒介蚊に基づく監視体制を維持することが経費的にできない場合には、最小限、ヒトとウマの神経系疾患に対する実験室内診断に基づく監視体制を採用すべきである。

米国において WN ウイルスが越冬するか否かを速やかに発見するために、鳥類の移動に基づいて WN ウイルスの伝播が最も起こりやすいと推定される大西洋沿岸からメキシコ湾沿岸にかけて、2000 年の初頭から能動的な監視活動を強化しなければならない。北部の州では、冬季には気温の関係上蚊の活動が停止するので、能動的監視活動は早春から開始すれば良い。1999 年に WN ウイルスの伝播が最大であったニューヨーク市地域は例外であり、

越冬蚊におけるウイルスの検出と、可能であれば越冬場所における媒介蚊防除を行なうべきである。南部の州では、一年中媒介蚊の活動が可能であり、能動的監視活動は年間を通じて実施すべきである。

監視活動で得られたデータに対して適切な対応策を講ずることが、WN ウイルスその他のアルボウイルス性疾患からヒトと動物を護るための要件である。鳥類或いは媒介蚊の監視システムによってウイルスの活動が検出された場合には、遅滞なく媒介蚊防除対策を発動することが有効な対応策である（添付資料 C を参照）。アルボウイルスの監視に関する基本的な参考文献は：CDC の「米国におけるアルボウイルス監視計画の指針」である。この文献は、コロラド州フォートコリンズの節足動物媒介性疾患部から入手できる他、CDC のホームページ www.cdc.gov/ncidod/dvbid/arbtor/arboguid.htm から入手できる。

A. 生態学的監視体制

将来 WN ウイルスの活動を検出するためには、他のアルボウイルスにも容易に適用できる柔軟性を備えた監視計画を、地域別に確立し維持すべきである。注意事項として、生物災害防止の観点から、野生動物及び家畜を扱う場合には、防護用手袋、防護衣などの着用に留意する必要がある。生態学的監視体制には下記の事項が含まれる：

1. 鳥

a. 歩哨鳥

WN ウイルス—その他いかなるアルボウイルス—に対する理想的な歩哨動物となる鳥は存在しないかもしれないが、歩哨動物となる鳥は次ぎのような特徴を具備している必要がある：1) ウイルス感染に対して一様な感受性を有する、2) 感染しても 100% 生き残り、一様に早期に抗体を産生する、3) 取扱人に感染する危険性がなく、4) 媒介蚊を感染させるに十分なウイルス血症を起こさない。にもかかわらず、歩哨鳥は WN ウイルスその他家畜のアルボウイルスに対する生態学的監視体制の重要な要素の一つである。例えばニワトリは、米国において SLE、EEE、WEE ウイルスに対して、更にアフリカやオーストラリアにおいて WN ウイルス及び近縁フラビウイルスに対する監視計画に多く用いられ有効であった。歩哨鳥から、その取り扱い人その他のヒトへの感染が発生したことはない。ニワトリを歩哨鳥として使用する以外に、或いはそれに代わる方策として、養鶏場においてニワトリの抗体陽転を調べることも、ニワトリに基づく監視計画の一つである。

ニワトリは最近 WN ウイルスに対する歩哨鳥として使用できると評価されている。CDC ではいろんな年齢のニワトリを少数使用した予備実験を行なった結果、次ぎのような事実が判明した：1) 注射あるいは感染蚊を経口摂取することによって、100%のニワトリが WN ウイルスに感染し、2) 抗体捕捉 EIA 及び中和試験によって感染後 7 日目に抗体が検出され、生残率は 100%であった、3) WN ウイルスは通常総排泄腔に検出された、4) ほとんどのニワトリは 1—2 日間のウイルス血症を示し、その力価は数匹の媒介蚊を感染できる量であった。従って、これらの予備実験に基づくと、ニワトリは WN ウイルスに対する理想的な保守鳥としての 4 要件中の 2 要件を満たしている。しかしながら、ニワトリを歩哨鳥に使用することによる利点はそれに伴う危険性によって相殺される。更に、探せば WN ウイルスに対するニワトリより良い歩哨鳥が見つかる可能性もある。総排泄腔に WN ウイルスが排出されることは理論的に危険であるが、防護手袋や防護衣の着用、使用済み物品の処理など、標準の生物災害防止対策で最小限度まで低下させることができる。歩哨鳥としてのニワトリのバイオマスは、当該地域における野鳥のバイオマスに比べて極めて小さいので、歩哨鳥に用いたニワトリが感染しても WN ウイルスの増幅という見地からすれば、一過性で取るにたらない影響しか与えないと予測される。この理論的に予測される危険性を更に低減するためには、歩哨鳥を人口密集地域から遠く離れた場所に設置し、誘引される蚊を捕獲したり、WN ウイルスに対する抗体が陽転したニワトリは歩哨鳥から除外する、等の処置をすればよい。抗体陽転した歩哨鳥を除外した場合には、媒介蚊に基づく監視を強化することによって、当該地域における WN ウイルスの活動を監視する。

(1) 検体

抗体検査のために、全血は濾紙片に採取し、血清はマイクロチューブに保管する。

(2) 歩哨動物を用いる利点

- ・ニワトリの場合、フラビウイルスの監視に用いられた 60 年以上の長い歴史がある。
- ・今回の流行の中心地であったニューヨーク市 Queens Borough で捕獲されたニワトリ、ガチョウ、ハトは、全て WN ウイルスに対して 50%以上の高い中和抗体陽性率を示した。
- ・これらの鳥類は *Cx. pipiens* によって容易に吸血される。
- ・これらの鳥類は、捕獲後飼育が容易であり、継日的に採血が可能であり、感染した地域にも疑問がない。
- ・これらの鳥類は比較的容易に採血できる。
- ・血清検体の採取と取り扱いが安価に行なえる。
- ・死体解剖の必要がない。
- ・このシステムは柔軟性があり、時に応じて拡大・縮小できる。
- ・媒介蚊幼虫防除対策実施区域でも鳥類を維持し、採血し、検体を提出できる。

- ・実験室内診断の経費は、1 試験当たりの名目的な経費を集金することによって賄える。

(3) 歩哨動物を用いることの欠点

- ・歩哨動物によって検出されるのはその周辺の感染だけであり、当該地域の代表的地点に歩哨鳥設置しなければならない。
- ・鳥類は窃盗や暴力によって破壊される危険性があるので、都市部での使用は制限される。
- ・歩哨鳥を設置したり維持することは容易である（例えば鳥、籠、餌、輸送など）。
- ・1999 年の流行中心地 Queens 等では、ニワトリ、ガチョウ、ハト等の鳥類の多くは既に WN ウイルスに対する抗体を保有している。

b. 野生カラスの監視

カラスに基づく監視体制には少なくとも次ぎの 2 つの要素が含まれるべきである：1) 自然保護団体職員、生物学者、及び一般市民によって、死亡したカラスがタイムリーに報告されること、2) 死亡したカラスの中から、死後 24 時間以内の個体を選び、WN ウイルス検査のために届け出ること。

(1) 試料

死体の組織（脳、脾臓、その他の組織）は、巨視的病理、組織病理、PCR 試験、ウイルス分離、抗原検出に使用する。理想的には、組織病理学的に WN ウイルスの証拠が検出された検体のみを他の方法で検索する。

(2) カラスを用いた監視体制の利点

- ・アメリカのカラスは WN ウイルスに感受性が高く、感染すると高率に発病する可能性がある。
- ・カラスの大きさと色彩は目立って人目を引く。
- ・カラスは都市から自然環境に至る極めて多様な場所に棲息しており、その数も多い。
- ・自然生態で働く人達及び野鳥愛好家は、米国東部において死亡したカラスを見つけることに条件付けされている。
- ・RT-PCR によって多少壊死状態の組織中にも WN ウイルス RNA を検出できる。
- ・本体制の立ち上げ及び維持にはほとんど経費を要しない。

(3) カラスを用いた監視体制の欠点

- ・カラスは分散するので、死亡した或いは死亡寸前のカラスがどこで WN ウイルスに感染したか判定が困難である。
- ・鳥類または臨床材料を採集し、取り扱い、発送し、処理する作業は面倒である。

- ・取り扱い、処理、及び検査の作業が、公衆の過敏反応によって圧倒される危険性がある。
- ・自然淘汰によって疾患に対して抵抗性のカラスが選択されたり、ウイルスが変異すればカラスの死亡率が低下するので、本システムが長期間有効に作用するか否か不明である。

c. その他の鳥類（例えば燕雀、サギ、ハト、カナダガチョウ）を用いた監視体制

それぞれの地域において、血清抗体調査に基づいて血清学的監視に最適の種を決定する。血清学的監視体制において歩哨動物として最適の種は、感染による死亡がほとんど見られない種である。鳥類の血清学的調査には（血球凝集抑制反応と中和試験を別とすれば）種特異的な抗体が多種類必要である。そのような血清バンクを開発して供与するのは CDC、USDA、及び合衆国地理学調査機構（USGS）が責任を分担して行なうべき業務である。

(1) 検体

血清は抗体検査に用いる。発病或いは死亡した鳥の死体組織は、巨視的病理及び組織病理学的検査を行ない、RT-PCR によるウイルス遺伝子検出、ウイルス分離、及び免疫組織化学検査を行なう。

(2) 利点

- ・フラビウイルスに対する監視体制としての長い歴史。
- ・ある地域に定住している鳥が局所的に移動すれば、動物間で維持されているウイルス感染巣と接触することによって、ウイルス検出の感度が高まる可能性がある。
- ・本システムの立ち上げ及び維持には経費はほとんど不用である。

(3) 欠点

- ・野鳥は自由に移動するので、どこで感染したかを突き止めることが不可能である。
- ・野鳥を捕獲して採血するには許可を必要とする。
- ・野鳥を捕獲して標識する許可を得るには、種、性別、年齢を注意深く同定することが要求される。
- ・小型の野鳥から静脈採血するのは技術的に困難である。
- ・一般的に、個々の野鳥を再度捕獲できる率は低いので、同一の個体から継日的に採血できる可能性は低い。
- ・血清反応には種特異的抗血清を必要とする場合もある。
- ・地方自治体の研究室が鳥類の血清検査を開始するには、大量の試薬を必要とし、検査の制度管理も問題となる。

2. ヒト以外の哺乳動物

a. ウマ

獣医学者及び獣医学関係者は、神経系の病気を示すウマが関与する監視体制にとって必要不可欠なパートナーである。

(1) 検体

血清と CSF は抗体検査に用いる。死体解剖組織は巨視的病理、組織病理、PCR、ウイルス分離、及び免疫組織化学に使用する。

(2) 利点

- ・ウマは極めて人目に付きやすく、数も多く、ある地域では広く分布している。
- ・ある個体は他の病原体を検索するために定期的に採血されている。

(3) 欠点

- ・ウマは通常、「早期警戒」を知らせる歩哨動物としては適切でない（例えば EEE のヒトの患者はウマと同時、或いは若干間遅れて発生する）。
- ・死体解剖が高価で困難である。
- ・合衆国の多くの場所ではウマが居ないか、数が限られている。

b. 肉食動物

WN ウイルスに関連した疾患がイヌやネコに発生するか否かは不明である。1999 年の流行では、ネコが一例だけ感染によって死亡している。ニューヨーク市で採取されたイヌとネコの WN ウイルス抗体保有率は低い。

(1) 検体

血清は抗体検査に使用し、死亡例からは脳組織を採取する。

(2) 利点

- ・いくつかの州では、狂犬病を監視する目的で採取されたが結果が陰性であった脳材料を WN ウイルス検査に使用することができる。
- ・ペットとして飼育されているイヌやネコが神経病を呈している場合には、獣医を訪問する際に採血できる。

(3) 欠点

- ・これらの検体からフラビウイロスの活動を検出できるか否か確実ではない。
- ・肉食動物は歩哨動物としての感度が低いかもしれない。

3. 蚊

蚊に対する監視は、鳥類に基づく監視体制と並んで、WN ウイルスを含むアルボウイルスに対する地域的な監視計画の重要な位置を占める。蚊の成虫を多数のトラップを用いて捕獲し、種を同定・分別した後に、プールし、ウイルス分離に供する。吸血蚊が摂取した血液を用いて、主要媒介蚊の吸血源となる脊椎動物宿主を同定する。1999年の流行地域において、1999—2000年の冬季に越冬した *Culex* 蚊を採集し、WN ウイルスを検査する。CDC は他の機関と共同して、1999年の流行地域において2000年の春に新しく発生した *Culex* 蚊を採取し、越冬した WN ウイルスを検索する。

a. 検体

蚊の成虫及び幼虫は種を同定し、ウイルス分離・検出に用いる。

b. 利点

- ・当該地域でウイルスが伝播されていることを示す証拠を最も速かに得る可能性がある。
- ・媒介節足動物となり得る蚊種に関する情報を提供できる。
- ・媒介節足動物種の数的指標を提供できる。
- ・異なる蚊種におけるウイルス感染率に関する情報を提供できる。
- ・ヒト及び動物に対する潜在的危険度に関する情報を提供できる。
- ・緊急の防除対策を発動するための指針となる基礎的データを提供できる。
- ・防除法に対する評価が可能となる。

c. 欠点

- ・労力を要し、高価である。
- ・採集、取り扱い、種別、種の同定、処理、検査にはかなりの熟練が必要である。

B. ヒトの患者に対する監視

脳炎の原因となるアルボウイルスに対する監視の目的は、ヒトに対する感染と発病を予防することなので、ヒトの患者に対する監視だけでアルボウイルスの活動を検出することはできない。但し、次ぎのような業務管轄上の例外がある：1) アルボウイルスの活動が極めて低いと考えられる場合、2) 鳥類或いは蚊に基づく監視体制が、経費・人材等の理由により不可能な場合。

1. 臨床症候群の追跡

一般的に脳炎患者の追跡が最大の優先順位である。無菌性髄膜炎、Guillain-Barre 症候群、発疹を伴う発熱などの追跡調査は、経費・人材の有無に依存する。

2. ヒトに対する監視の型

a. 受動的監視の強化

WN ウイルスの活動がない地域では、原因不明のウイルス性脳炎、及び商業的な検査室で施行した WN 或いは SLE ウイルスに対する抗体検査が陽性の患者に対する受動的監視を強化する必要がある。その場合には、プライマリーヘルスワーカー、感染症担当医、神経学医、病院の感染症対策担当者、診断検査室などの関係者に対して一般的な警告を与えることによって、受動的監視を強化する。アルボウイルス脳炎を疑うことの重要性を強調しなければならない。その疑いがあった場合には、適切な検査材料を CDC 或いはアルボウイルス感染症の診断能力のある検査室に提出すべきである。重要な点として、血清学的診断を確実にするには、急性期と回復期に採取した対血清を提出する必要がある。

b. ヒトに対する能動的監視

すでに WN ウイルスの活動が知られているか、或いは今後予想される地域では、能動的監視を実施することを強く考慮しなければならない。一般的に、下記の 1 項目または両方を実施すべきである：1) 適当な専門領域の医師（例えば、感染症、神経学、集中治療室）、及び院内感染対策担当者を指名して、アルボウイルス感染の可能性のある患者について定期的に質問する。2) 検査室に基づく監視体制として、非特異的ではあるがアルボウイルス感染によっても見られる所見を呈する CSF（例えば軽度～中等度の細胞増多、細菌・かび・ヘルペスウイルス、エンテロウイルスなどの非アルボウイルスに対する検査結果が陰性のもの）について、WN ウイルス感染の証拠を検索する。更に退院記録を追跡して、中枢神経系の感染症による入院が増加していないか調査する。但しこの方法は時間的に適切で役に立つか否かは実証されていない。

c. 症候群に対する監視体制

いくつかの都市では、生物災害を手段としたバイオテロリズムの発生を未然に検出するために、症候群に基づき監視体制を確立したか、或いは確立しようとしている。WN ウイル

スによる脳脊髄膜炎、及び軽症の WN 熱（発疹或いはリンパ節種大を伴った発熱）に対する監視を、大規模の健康管理組織を含む既存のシステムに包含することを推奨すべきである。

d. 特別監視体制

アルボウイルス感染症に対する監視を強化するために、特別の計画を利用できることもある。例えば、米国感染症学会新興感染症ネットワーク（IDA EIN）、新興感染症対策ネットワークの緊急歩哨部（EMERGENCY ID NET）、新興感染症計画（EIP）、不測の死亡と臨界的疾病監視、及び国際旅行医学会の地球規模での新興感染症監視ネットワーク（GeoSentinel）など。

3. 分析のための検体

a. CFS

早い場合には第 1 病日でも CSF 中に WN ウイルスに対する IgM 抗体が抗体捕捉 ELISA で証明できる。急性期の CSF からウイルスが分離されたり、RT-PCR でウイルス遺伝子が検出される場合もある。

b. 血清

急性期（発病後できるだけ早期）と回復期（発病後 8 日以降）に採取した対血清を用いて、ELISA または中和試験によって、WN ウイルス及びその他のアルボウイルスに対する抗体価の有意上昇を証明する。急性期の単一血清だけでも最近 WN ウイルスに感染したことが示される場合もあるが、急性期血清の試験結果が陰性でも感染を除外できないので、対血清を採取することが重要である。CDC は WN ウイルス抗体陽性のヒト血清を収集し、血清反応のための陽性標準血清として配布する。

c. 組織

アルボウイルス脳炎の疑いのある患者に脳生検が行なわれたり、患者が死亡した場合には、組織（殊に脳、皮質の種々の個所、中脳、脳幹）、及び死亡例からは心臓血液を採取し、CDC その他アルボウイルスの検査能力のある検査室に提出すべきである。個々の組織は分割し、半分は-70°C で凍結し、残りの半分はホルマリンに浸す。検査項目としては、巨視的病理、組織病理、RT-PCR、ウイルス分離、免疫組織化学である。

4. 監視に用いる症例の定義

国定の (www.cdc.gov/epo/mmwr/preview/mmwrhtml/00047449.htmからも入手できる) アルボウイルス脳炎の定義を使用し、検査室の結果に基づいて、確定例、擬似例等に分類する。

C. 地理と時期

1. 米国東北部

能動的な生態学的監視と、ヒトの患者に対する受動的監視業務の強化は、2000年の早春に開始し、気候が寒冷となり蚊の活動が停止する秋まで続ける。都市部及びその周辺における監視を強調しなければならない。

2. 米国南部

幾つかの地域では年間を通じて蚊が活動するので、冬の間も WN ウイルスの伝播が持続すると予想される。従って、殊にメキシコ湾沿岸の州では、能動的な生態学的監視と、ヒトの患者に対する受動的監視の強化を、1999年の秋に開始し、少なくとも2000年の秋まで持続する。

3. 米国西部及び中部

もしも WN ウイルスが渡り鳥によって中南米に持ち込まれたならば、本ウイルスが米国西部及び中部にも持ち込まれる可能性がある。2000年の早春から本症に対する注意を喚起し監視を強化する必要がある。

4. 西半球のその他の地域

カリブ海及び中南米諸国では WN ウイルスの活動を検出する監視体制を開発することが勧告される。これらの地域では、WN ウイルスに対する監視をデングに対する監視と一体化し、都市部及びその周辺で本ウイルスが伝播される場合には黄熱に対する監視体制とも一体化すべきである。

II. 実験室内診断

ウイルス性脳炎患者の臨床症状は、病原体にかかわらず類似している。更に、WN 及び SLE ウイルスを含め、脳炎の原因となるアルボウイルスの多くは通常臨床的に不顕性感染ないしは非特異的なウイルス感染症候群を示す場合が多い。従って、確定診断には特異的試薬を用いた実験室内診断が必要である。能動的な監視体制が成功するためには十分な能力を備えた検査室の支援が必要である。

検査室で行なう基本的な検査—及び、それらを国家レベル、州のレベル、地方自治体のレベルで活用する方法—を以下に記載する。最初に、全ての項目の検査を行なえる中央および地域の検査機関は、生物災害防止封じ込めレベル 3 (BSL-3) の設備を有する必要がある。究極のところ、米国公衆衛生検査室協会との協力によって、検査室の能力向上に関する計画を作成することになる。WN ウイルスに対する監視における症例の定義、及び実験室内検査成績を監視に活用する方法の詳細は、附属文書 D に記載されている。

A. 血清学的診断

血清学的検査成績を正確に判定するには検体に関する知識が必要である。検査を行なう前に、検査成績を的確に判断し、報告できるためには、検体が次ぎに述べるデータを伴っていることが重要である：1) 発病日、2) 検査材料を採取した日付、3) 患者の異常な免疫学的状態（例えば免疫抑制）、4) 住所と旅行歴、殊にフラビウイルス常在地域への旅行、5) 過去の予防接種歴（例えば黄熱、日本脳炎、中部欧州脳炎）、及び 6) 臨床的に疑われる診断の要約（例えば脳炎、無菌性髄膜炎）。

1. ヒト

a. ヒトの WN ウイルス感染を血清診断用のキットは発売されていないので、CDC が標準化した IgM 及び IgG ELISA を第一線の血清診断の検査に用いる。

b. WN ウイルスの原株である Eg101 株を現在血清診断用抗原作成に使用しているが、この試薬は 1999 年の流行時に有効であった。Eg101 株に代えて 1999 年ニューヨークで分離された株を用いて抗原を作成すべきか否かを定めるには、両者を比較する必要がある。

c. 臨床検査室の改善に関する補則 (CLIA) の証明を維持するには、陽性及び陰性限界に関する CLIA の勧告に従い、中央の検査機関において熟練度試験に関するプログラムを開始すべきである。

d. ELISA は SLE、デング、黄熱、Powassan、及び WN ウイルス間で交差反応を示すので、本法はスクリーニング検査としてのみ使用するべきである。これで陽性を示した症例は中和試験で確認する必要がある。ある流行が 1 種類の病原体に起因することが確認されれば、以後の症例については一般に ELISA で診断可能である。

2. 動物

a. 一般的に、動物の血清診断は上記のヒトに対する方法に準ずる。

b. プラーク減少中和試験 (PRNT) と血球凝集抑制試験は、血清検体が得られた動物種に関係なく使用できるので、いろんな動物種に適用できるが、技術的に ELISA よりも困難である。しかしながら、PRNT には生きたウイルスを取り扱うので BSL3 の封じ込め施設で実施しなければならない。

c. いろんな動物種に適用できる ELISA の必要性に鑑み、USDA、USGS、及び CDC は ELISA の検出用抗体に使用するために、種特異的抗体の開発を進める。

B. ウイルス学的診断

1999 年の WN ウイルスの流行では、既存のシステムが有効に機能したが、WN ウイルスの感染と直接関連する動物での発病機構に関しては未解決の問題が数多く残されている。これらの重要課題にもかかわらず、ウイルス分離と同定に関する勧告を行なうことができる。

1. ウイルス分離

a. ウイルス分離は、証明付の BSL3 の封じ込め施設を有する中央の、地域の、或いはその他の機関でのみ行なうべきである。

b. ウイルス分離は、新生マウス接種、脊椎動物細胞、及び蚊由来の培養細胞など、いろんな宿主を用いて試みるべきである。蚊培養細胞はウイルス感染によって細胞病変を示さない場合があるので、スクリーニングには免疫蛍光染色を用いるべきである。

c. ウイルス分離に適した検体としては、ヒトの脳組織、CSF、及び血清；鳥類その他の脊椎動物のいろんな臓器、血液；及び蚊が使用される。

2. ウイルスの同定

a. 脳組織の免疫組織化学染色 (IHC) は、ヒト及び動物両者における WN ウイルス感染を同定するために非常に有用であった。疑いのある死亡例では、ホルマリン処理した剖検材料、理想的には脳幹、中脳、皮質を含む脳の解剖学的に異なるいろんな場所から採取した検体について、IHC を実施すべきである。

b. 抗原解析

- (1) 特性が十分解析された単クローン抗体 (MA b) を用いた間接蛍光抗体染色法が、最も有効で、経済的かつ迅速なフラビウイルスの同定法である。WN ウイルス及び SLE ウイルスを他のフラビウイルスから区別できる MA b が使用できる。フラビウイルス交差反応性 MA b は陽性対照に使用でき、その他のフラビウイルスに特異的な MA b は陰性対照に使用できる。更に、種々の地域に存在するアルボウイルスに特異的な MA b を検査に加えれば、州及び地方自治体の検査室の迅速診断能力を高めるであろう。これらの試薬は入手可能であり、使用すべきである。
- (2) 特性が十分明らかにされた抗原捕捉 ELISA は SLE ウイルス抗原検出用に使用できる。CDC は WN ウイルスに対する同様の検出系を開発するよう努力する。
- (3) ウイルス中和試験も、4 倍以上の差を示す場合には分離ウイルスを区別するのに使用できる。

c. 核酸の解析

- (1) RT-PCR は、組織、蚊のプール、CSF、及び血清に適用した場合、蚊、鳥類、ヒトに対する監視において信頼できる方法であることが証明されている。標準法の手引きを作成し、関連の検査機関に配布すべきである。この手引きにはプライマー設計に係る情報を記載し、他の研究室でもプライマーを合成できるようにする。中央の検査機関では、熟練度に係る試験プログラムを開発し、これらの方法を地方の検査室で実施しても CLIA によって保証されたものとなるよう配慮すべきである。
- (2) 継時的 PCR (TaqMan) を開発して、抗ウイルス剤が使用できる他の病原体を速やかに除外できるようにする。CDC とカリフォルニア大学 Irvin 校は、ヒト、動物、蚊検体からウイルスを検出し、同定するための、高感度で特異的な TaqMan 法を開発する。

C. 生物学的封じ込め

1. 実験室における安全性の課題

a. WN ウイルスは、米国節足動物媒介性ウイルスのアルボウイルス実験室内安全小委員会 (SALS) 及び CDC によって、BSL 3 の病原体に分類されている。従って、このウイルスを取り扱うには BSL3 の封じ込め設備が必要である。BSL3 の封じ込め設備に関する説明書は入手できる。疑いのある患者或いは動物の材料を取り扱うのも厳密な BSL3 の封じ込めを必要とすれば、WN ウイルスの感染を適切な時期に検出できる検査室の数が著しく限定されるという懸念が表明された。そのためにいくつかの勧告がなされた：

(1) WN ウイルスが含まれる可能性があるのは、急性期の血清と CSF なので、これらの一部を 56°C、30 分間加熱すれば、血清学的試験は BSL2 の実験室で行なってもよい。加熱処理していない残りの材料は-70°C に保存する。

(2) 臨床材料を BSL2 の封じ込め施設で取り扱う場合には、入室が制限された実験室内に設置されたクラス 2 生物災害防止安全キャビネット内で行なう。

(3) エロゾルを発生する操作(例えば ELISA プレートの洗浄)は、クラス 2 生物災害防止安全キャビネット内で行なう。

(4) 動物実験は、USDA が認可した BSL3 封じ込め施設で行なう。ウマの死体処理の手順は USDA から入手できる。

b. 死亡した鳥類の収集及び死体解剖の手順書を USDA 或いは USGS で作成し、配布する。鳥類の死体解剖は全てクラス 2 生物災害防止安全キャビネット内で行なう。

c. 生物災害防止に係るこれらの勧告は、SALS 及び CDC の両者によって検討し承認されなければならない。

3. 病原体の輸送

WN ウイルス及び臨床材料の輸送は、現行の国際航空輸送協会及び商務省の勧告に従うべきである。

D. 訓練及び基盤整備

1. 第一線のアルボウイルス研究室

中央の検査室に係る時間的需要を減少させるために、スクリーニング試験(例えば ELISA)ができる第一線の検査室の数を増加すべきである。

2. 訓練計画

地域、及び連邦政府のレベルで、実験室内診断に関する訓練計画を立案すべきである。

3. 生物学的封じ込め

適当な検査室は封じ込めレベルを BSL3 に格上げすべきである。

III. 予防と防除

WN ウイルスのようなアルボウイルスが原因となる疾患を効果的に予防し防除するには、媒介蚊防除及び、一般公衆が蚊に刺される危険を少なくする予防措置が唯一の方法である。

A. 一般公衆への対応

WN ウイルスその他のアルボウイルスがどのようにして伝播され、これらのウイルスを伝播する蚊によって刺される危険性を少なくするにはどのようにすればよいかを、一般公衆に教えることが必修である。蚊の生物学、行動、及び防除対策について、公衆を教育し、注意を喚起することは社会市場的手法を用いれば促進される。ニューヨーク市の場合には、昆虫忌避剤の使用法を含む個人防衛、住宅地域で蚊の発生源をなくす方法、及び公衆に対する緊急電話回線の設置に関する教材を、複数の言語で作成したが、このような方法がこれらのプログラムを作り上げるのに役に立つであろう。

B. 殺幼虫剤による蚊の防除

費用効果的に割の合う媒介蚊防除は、発生源対策、すなわち蚊の幼虫を成虫になる前に防除することである。このためには、或る地域に生息する蚊の種類、幼虫の発生源に関する正確な地図、蚊の季節的な分布と行動を理解することが必要である。その理由は、ヒトの感染が発生する前に蚊の集団を監視して防除対策を実施するためである。このタイプの媒

媒介蚊の監視と防除を、最も経費効果的に達成するには、地域毎に殺幼虫剤による防除プログラムを実施することである。これらのプログラムは、職業的な媒介節足動物学者の援助によって、地域の財源・人材を活用するプログラムとして計画するが、通常行政当局の認可を要する。モデルとなるプログラムとしては、カリフォルニア州、テキサス州 Harris 郡、ルイジアナ州 New Orleans、フロリダ州 Lee 郡その他のものがある。これらの媒介蚊防除プログラムは、すべて総合的病害動物対策の手法を使用し、防除努力の方向付けのために監視で得られた情報を利用している。蚊の殺虫剤に対する感受性に関する基礎的知見も評価されるべきである。

C. 家畜及び動物園の動物の保護

WNウイルスに感受性の家畜及び動物園の動物が蚊に刺されないよう保護されるべきである。動物園とその周辺地域、及び農場では、媒介蚊の発生源対策を講ずることを勧告する。

D. 行政的措置

各州は、地域の財源による媒介蚊の発生源対策プログラムを、行政的に認可するよう特別の措置を講ずるべきである。

IV. 保健部の基盤

全ての州の保健部は、アルボウイルスに対する監視と対応能力のあるユニットを備え、データ処理能力の或る職員を配置し、適切な検査室と設備を備え、十分な予算が配分されるべきである。このユニットの大きさや構成は、1) 当該地域におけるアルボウイルス性疾患の重要性と、2) 利用可能な財源等の、行政管轄条件によって異なる。有効な機能を持ったアルボウイルス監視ユニットは、すべての新興感染症プログラムにおいて必修である。

A. 職員及び人材

理想的には、アルボウイルスに対する監視体制には、疫学者、ウイルス学者、衛生昆虫学者、脊椎動物学者、獣医師、及びデータ処理員が含まれる。特別な管轄区域では、当該地域におけるアルボウイルス性疾患の重要性及び財源に従って、人材を組み合わせ、アルボウイルスの監視を行なう必要がある。多くの保健部では、衛生昆虫学者が慢性的に不足しているか、まったく居ない状態である。この事態に対処することが優先順位の高い課題である。多くの管轄区域では、熟練した自然動物の病理学者も不足しており、この課題にも対処しなければならない。

B. 訓練と助言

CDC は、検査技師、衛生昆虫学者、疫学者、脊椎動物学者、その他アルボウイルスの監視に係る人材に対する適切な訓練と助言の機会を増加すべきである。

C. 検査室の能力

米国におけるアルボウイルス検査室の基盤は、機能を有する検査室の数と全体の能力のみならず、残存している機関でも人材・物理的な面、財政面において、最近 10 年間で著しく崩壊した。このことは国家的な問題であり、その解決にはあらゆるレベルでの政府の指導力を必要とする。

1. WNウイルス感染の検査

長期間を要する検査室能力の向上と、1999 年の流行によって喚起された短期間で能力向上とを区別することが重要である。前者が後者よりも望ましく、強調されるべきである。既にアルボウイルスに対する血清診断能力を有する検査室では、WNウイルスに対するスクリーニング試験をその検査項目に追加することを考慮すべきである。患者と蚊のプールに対する血清学的スクリーニング検査に関しては、CDC が既存の ELISA 法の技術移転、試薬の供給、及び適切な訓練を準備できる。スクリーニング試験で陽性或いは判定困難な結果が得られた材料は、CDC その他確認試験が可能な検査機関に送るべきである。選ばれた検査室に対しては、組織と蚊のプールに対して RT-PCR を行なうためのプライマーに関して、同様の技術移転が可能である。最近米国東北部で発生した WN 脳炎によって喚起された事項として、この地域で活動が認められた歴史のある SLE、EEE、WEE、及び LaCrosse ウイルスといったアルボウイルス、その他急性脳炎の病原体となるウイルスについて、日常の検査を連続的に続けることが重要である。

IV. 行政管轄機関間のデータ共有と、国家レベルでのヒトの患者の通報

最近米国東北部で発生した WN ウイルスのヒト及び動物での流行に対する公衆衛生及び獣医学的対応には、殊にニューヨーク州、コネチカット州、ニュージャージー州、並びに連邦政府及びカナダにおいて、多くのレベルでの行政機関が関与した。個々の行政管轄下及び政府レベルにある複数の機関が関与したこともしばしばあった。かかる緊急事態においては、異なる機関の間で、ヒト及び生態学的データを共有する方法を、より早く、効果的に、確実にすることの必要性が強調された。流行に対処する組織と、長期間の監視を維持する