

ニパウイルス

Nipah Virus

森田 公一

長崎大学熱帯医学研究所 病原体解析部門 分子構造解析分野



森田 公一 (もりた こういち)
1981年長崎大学医学部卒業。1985年ニュージャージー医科歯科大学助手。1995年WHO西太平洋地域事務局感染症対策課長。2001年長崎大学熱帯医学研究所教授。
研究テーマは蚊媒介性ウイルス。

⇒Key Words:
Nipah virus, Henipavirus,
emerging infections, Zoonosis

Abstract

ニパウイルスは1998年にマレーシアで新たに出現した新種ウイルスでありヒトとブタにおいて新興感染症の流行を引き起こした。ニパウイルスは現在ではパラミクソウイルス科のヘニパウイルス属に分類されており、自然界では野生のコウモリをウイルス保有動物として生息していることが明らかになっている。マレーシアの流行では野生のコウモリからまず、養豚場で飼育されていたブタにウイルスが感染しブタの集団で重症の呼吸器疾患の流行を起こした後、養豚場で働く労働者を中心に感染が拡大し265名の脳炎患者（うち105名死亡）が発生するという甚大な人的被害をもたらした。ヒトの感染では死を免れた場合でもウイルスが遷延感染して再発した症例も報告されている。ニパウイルスはヒトからヒトへの感染はきわめて非効率でありコウモリからヒトへ直接感染した事例は今のところ報告されていないが、熱帯アジアでは今後とも注意が必要である。

■ 1. ニパウイルスの出現

ニパウイルスは1998年9月に東南アジアのマレー半島北部で初めて出現したヒトとブタに病原性をしめす新型のパラミクソウイルス科（ヘニパウイルス属）のウイルスである。出現当初は養豚場のブタに呼吸器感染症の小規模な流行を起こしたが、感染したブタの移動とともにマレーシア南部地域の養豚場にも飛び火して感染が拡大した。この間、養豚場や屠場で働く労働者に原因不明のウイルス性脳炎が多発して265名の患者が発生しそのうち105名が死亡するという大惨事を引き起こした。

1999年3月になってマラヤ大学の研究者が患者の髄液から未知のウイルス（図1）を分離した。このウイルスは直ちに米国の疾病対策センター(CDC)へ運ばれ検査したところ、1994年にオーストラリアで初めて発見されたヒトとウマに致死性の肺炎を起こすHendraウイルスと似た、しかし新種のパラミクソウイルスであることが確認された。博士らはこの新ウイルスを患者の居住地にちなんでニパウイルス(Nipah virus)と名づけた¹⁾。ヒトの感染ではブタから直接感染する事実が明らかとなったため、マレーシア政府はウイルス汚染地域のブタ、約100万頭を殺処分した。その結果、1999年4月にブタとヒトでのニパウイルス感染症の流行は速やかに終息した。この間、隣国のシンガポールではマレーシアから輸入したブタを解体した屠殺場の労働者11名がニパウイルスに感染し1名が死亡した。

■ 2. ニパウイルスの生態

ウイルスが分離同定されたことで、抗体検査系が直ちに確立された。またニパウイルスはVero細胞やBHK細胞をはじめ、数多くの哺乳類培養細胞に感染しよく増殖するのでウイルスの分離は比較的容易である（図2）。これらの検査方法を用いてマレー半島に生息する多くの野生動物についてニ

■ Kouichi Morita
Department of Virology, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University

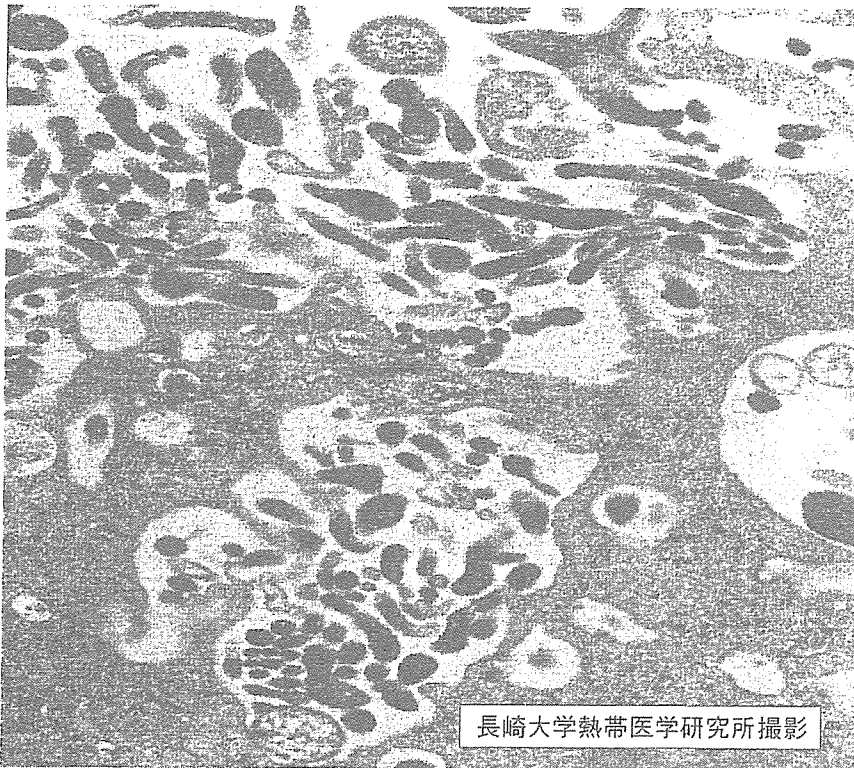


図1 ニパウイルスの電子顕微鏡写真
(長崎大学熱帯医学研究所, 撮影)
ニパウイルスを感染させ12時間後の
BHK21細胞。感染細胞内には150nm～
300nmの不定形のパラミクソウイルス
様粒子が多数観察される。

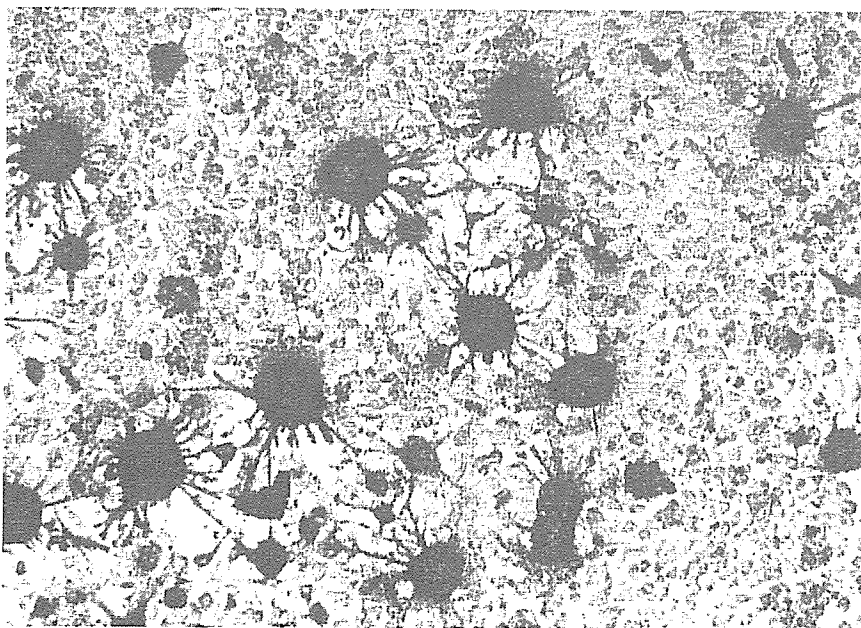


図2 ニパウイルス感染BHK細胞（感
染後12時間）に見られる細胞変
性（シンシチウムの形成）
免疫染色によりウイルス抗原（黒く染
まっている部分）がシンシチウム内に
多量に蓄積していることがわかる。

パウイルス調査が実施された。その結果、自然界でのウイルス保有動物は野生のコウモリであることが明らかとなった。現在までにマレー半島およびその周辺諸島に生息する5種類のPteropid種のコウモリからウイルス抗体が検出されており、シマオオコオマリ(*P. hypomelanus*)の尿やコウモリが食べ残した果実からニパウイルスが分離されている²⁾

(図3)。1998年のニパウイルスの流行中にはイヌ、ネコ、ウマ、ヤギなどの家畜からウイルス抗体が検出されたがその後は、家畜はもとよりコウモリ以外の自然界の動物にニパウイルス感染を示す証拠はない。これらのことから今のところニパウイルスの宿主はコウモリ類のみと考えられている。

ニパウイルスのマレー半島以外の地域における



図3 ニパウイルス保有動物であるコウモリ(Flying Fox)からの尿採取風景
(S.K.Lam 博士とK.B.Chua博士の厚意による)

生息状況は今のところ良くわかっていない。しかし近年米国のCDCの研究グループはカンボジアにおいてニパウイルスに似たウイルスがオオコオモリに感染している可能性があることを報告している³⁾。さらにバングラデシュでは2001年、2003年、2004年にヒトでのニパウイルス感染症のアウトブレイクが発生している。熱帯アジアにはニパウイルスあるいはそれに近縁のウイルスがまだまだ数多く生息している可能性がある。

■ 3. 症状および感染経路

潜伏期は4日～14日とされているが、一部の患者ではウイルスに接触してから2ヶ月の潜伏期を経て発症した例も報告されている。不顕性感染率はマレーシアでは8～15%、シンガポールでは45%と見積もられたが、いずれにしても発症率は高いといえる⁴⁾。発症した場合、患者の多くは突然の発熱、中枢神経症状を初発症状としている。シンガポールのニパウイルス感染者では呼吸器症状をしめした患者のいたことが報告されているが、マレーシアでは呼吸器の症状は稀で、発熱、頭痛、めまい、吐き気を主訴とし、50%以上の患者で重篤な神経症状、高血圧、頻脈などが見られたと報告されている。死亡率は40%にも達した。死を免れて回復した場合でもの25%の患者は神経・精神面での障

害が残った。一般臨床検査では、電解質、クレアチニン、尿酸値などは正常であったが50%程度の患者では血小板減少、白血球減少や肝機能検査で軽度の異常がみられた。経過中の合併症としては敗血症、消化管出血、腎不全、まれに肺塞栓、心房細動などが報告されている^{5, 6)}。

ヒトでのニパウイルス感染で臨床的に特徴的なことは回復した患者のうち7.5%が2年以内(平均8.5ヶ月)に脳炎の再発を経験しており、さらに再発例のうち25%が2度目の再発がみられていることである。さらに不顕性感染者とされた者のうち3.7%が遅発性の発症を経験している。これら事実からニパウイルスは中枢神経系で遷延感染をしているものと推測される。

一方、ニパウイルスのヒトへの感染源となったブタにおける症状は呼吸器感染症状が主体であり中程度から高度の咳、気道分泌物の増加、呼吸困難、また時に痙攣や他の神経症状である。病理組織学的検査では肺と横隔膜に硬変と腎臓にうっ血が認められた。実験的に感染させたブタの気道分泌液、血液、尿には高濃度のウイルスが存在することが証明されており⁷⁾、今のところヒトへのニパウイルス感染経路は感染したブタとの接触による感染ルートのみと結論されている。興味深いことにヒトの患者においても、その気道分泌液、血液、

尿中にウイルスが排泄されていた事実が後に明らかにされたが、患者と接触のあった医療関係者から患者は発生しなかった⁸⁾。後日実施された医療関係者の抗体検査でも1名の看護師が陽性をしめたのみであった。これらの事実から、はヒトからヒトへのニパウイルス感染は不顕性感染をふくめて極めて稀であると考えられている。

■ 4. 診断, 治療, 予防

臨床検査所見では髄液検査で一般的な無菌性髄膜炎所見がみられる。MRI検査においては脳全域に直径1cm以下(2~7mm)の小さな障害部位がT2強調画像で多数確認され、日本脳炎などの鑑別に有用であった⁹⁾。これはウイルスによる脳の広範囲な小血管の炎症とそれに伴う塞栓によって発生すると説明されている。ただし、このMRI所見は再発例や潜伏期の長い例では見られない。確定診断にはウイルス学的検査あるいは抗体検査が必須である。感染症新法の改定によりニパウイルス感染症は新4類感染症に指定され、診断した場合には直ちに届け出ることが義務付けられている。

特異的な治療法は無く、発熱や脳圧亢進症状に対する対症療法を実施する。しかしマレーシアでの流行の後期に実施されたChong博士らのリバビリンを投与した治験例では対照群と比較してリバビリン投与群の救命率が向上したとの報告もある¹⁰⁾。リバビリン投与患者群では死亡率が32%であったが非投与患者群での死亡率は54%であったと記載されている。一旦治癒した症例でも前述したように脳炎を再発する遷延感染・再発例があるので長期のフォローアップが必要である。ワクチンはまだ開発されていない。

■ おわりに

新興感染症の出現にはしばしば人為的な要因が関与しているが、ニパウイルスの出現も大規模な養豚施設を熱帯雨林のニパウイルス保有動物が多数生息する地域に作り、多数のブタを持ち込むことによって発生した典型的な「熱帯地域の開発に

関連して発生した新興感染症」であるといえる。熱帯は生命の多様性、豊かさの源であり、まだまだ多くの未知の微生物が生息しているであろう。それら未知の微生物の幾つかは将来、ヒトや家畜に感染した場合に何らかの疾病を引き起こす可能性がある。ニパウイルスによる脳炎も人類が近年になって初めて遭遇した新興感染の1つである。熱帯地域における開発の進展や、旅行者の増加に変化の兆しが無い現状では今後も未知の病原微生物と戦いは継続的な保健衛生上の重要課題であることをニパウイルス感染症の出現と流行は雄弁に物語っているのである。

マレーシアのニパウイルス感染症が世界に伝播することなく、一地域における流行で終息したのはウイルスを発見した後、マレーシア政府が迅速に対応したお陰であるが、それを支えた国際協力による緊急時の病原体同定と対応システムの維持・強化は国際社会が取り組むべき重要課題であり、さらに一歩すすんで、恒常的に熱帯地域において病原微生物を調査研究してゆく事が必要である。

文 献

- 1) Chua KB.: Nipah virus outbreak in Malaysia. *J Clin Virol.* 26: 265-275, 2003.
- 2) Chua KB, *et al.*: Isolation of Nipah virus from Malaysian Island flying-foxes. *Microbes Infect.* 4: 145-151, 2002.
- 3) Olson JG, *et al.*: Antibodies to Nipah-like virus in Bats (*Preropus lylei*), Cambodia. *Emerging Infectious Diseases.* 8: 987-988, 2003.
- 4) Chan KP, *et al.*: A survey of Nipah virus infection among various risk groups in Singapore. *Epidemiol. Infect.* 128: 93-98, 2002.
- 5) Chong HT, *et al.*: Nipah encephalitis outbreak in Malaysia, clinical features in patients from Seremban. *Can J Neurol Sci.* 29: 83-87, 2002.
- 6) Goh KJ, *et al.*: Clinical features of Nipah virus encephalitis among pig farmers in Malaysia. *New England Journal of Medicine.* 342: 1229-1235, 2000.
- 7) Middleton DJ, *et al.*: Experimental nipah virus infection in pigs and cats. *J Comp Pathol.* 126: 124-136, 2002.
- 8) Mounts AW, *et al.*: A cohort study of health care workers to assess nosocomial transmissibility of Nipah virus, Malaysia, 1999. *J Infect Dis.* 183: 810-813, 2001.
- 9) Lim CC, *et al.*: Nipah virus encephalitis or Japanese encephalitis? MR findings in a new zoonotic disease. *Am J Neuroradiol.* 21: 455-461, 2000.
- 10) Chong HT, *et al.*: Treatment of acute Nipah encephalitis with ribavirin. *Ann Neurol.* 49: 810-813, 2001.

西ナイル熱の現状

West Nile Fever

森田 公一

長崎大学 熱帯医学研究所

Key Words
west nile fever,
viral encephalitis,
cerbo virus,
emerging infection

■ Abstract ■

西ナイル熱は蚊で媒介される西ナイルウイルス感染による急性熱性疾患で、時に中枢神経感染も発症する。このウイルスはアフリカ、中近東、西アジアに広く分布し散発的に流行が報告されていた。1999年に、旧大陸から米国のニューヨーク市に侵入し、拡大を続け現在では北米全域、中米、カリブ海諸国にまで広がった。ここ数年、米国では毎年数千人の患者が発生している。米国へ侵入した西ナイルウイルス感染では中枢神経感染が多く、重症であり日本への侵入に警戒が必要である。

西ナイル熱 (West Nile fever, ウエストナイル熱) は蚊で媒介される西ナイルウイルス¹⁾感染による急性ウイルス感染症であり、アフリカ、中近東、西アジアで散発的な流行が発生している。通常、感染者の8割は不顕性に経過する。顕性感染の多くは Dengue 熱様の皮疹をとともなう急性熱性疾患であり予後はよい。時に高齢者において日本脳炎の様な中枢神経感染症が発症することもあるが、アフリカや西アジアの西ナイルウイルス常在地域においては自然治癒する発熱性の急性ウイルス感染症として認識されており、「西ナイル熱」と呼ばれる所以でもある²⁾。

しかしこの西ナイルウイルスが1999年に有史以来はじめて新大陸 (米国のニューヨーク市) に侵入してウイルス性脳炎、髄膜炎の流行が確認された。アメリカ大陸で最初の西ナイル熱患者は1999年8月、ニューヨーク市で確認された。ニューヨーク市のマンハッタン地域の病院に勤務する一人の感染症専門医が原因不明の急性ウイルス性脳炎患

者2名を発見し、市の保健当局へ報告した。緊急疫学調査が実施された結果、市の中心部にあるクイーンズ地区で十名を超える急性脳炎患者が発生していることが明らかになり、やがて患者からウイルスが分離され、これが西ナイルウイルスによる脳炎のアウトブレイクであることが明らかとなったのである。1999年の夏から秋にかけて、西ナイルウイルスはニューヨーク市周辺の4つの州に拡大し62名の患者が確認されている。そして、表にまとめた様に2000年 (12州)、2001年 (26州)、2002年 (40州)、2003年 (46州) と流行地域は拡大し、2002年からは患者数も爆発的に増加して2002年には4,156名 (内284名死亡)、2003年には9,862名 (内264名死亡)、2004年は2,539名 (内100名死亡) という大きな被害が発生している。2005年は11月8日現在で2,653名 (内死亡86名) である。

表 米国における西ナイル熱患者数

年度	流行地域	確認感染者数 (死亡数)
1999年	4州	感染者 62名
2000年	12州	感染者 18名
2001年	26州	感染者 42名
2002年	40州	感染者 4,156名 (284名死亡)
2003年	46州	感染者 9,862名 (264名死亡)
2004年	41州	感染者 2,539名 (100名死亡)
2005年	42州	感染者 2,653名 (86名死亡)

(2005年11月8日現在)

Kouichi Morita
Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University

新大陸に侵入・拡大した西ナイル熱の最大の特徴は、高い頻度で髄膜炎、脳炎の患者が発生していることである。2004年の集計では2,539名の患者のなかで、1,142名、実に45%の患者が髄膜炎・脳炎、麻痺などの神経症状を発症した。さらに一部の患者では、筋力低下やポリオ様四肢麻痺が見られることから、この西ナイルウイルスは脊髄にも感染し増殖するという見方もある。さらにウイルスに感染した多数の野鳥も脳炎で死んでいる。米国で分離された西ナイルウイルスの遺伝子解析データからこのウイルスは中東近辺から持ちこまれたものであることも明らかにされた³⁾。しかし旧大陸の古くからの西ナイルウイルス生息地域では西ナイルウイルス感染による鳥類の多量死などは報告はない。米国に侵入した西ナイルウイルスはヒトにも自然宿主である鳥にも神経毒性の強い株であり、より強毒で危険なウイルスといえる。

米国ではイエカ類の蚊が媒介蚊として重要と考えられているが、実際には30種類を超える蚊からウイルスが分離されている。自然界ではウイルスに感染した蚊が鳥を吸血する際に鳥が感染し、さらに感染した鳥を別の蚊が吸血することで多くの蚊が西ナイルウイルスに感染する。この感染環によりウイルスは増幅されるとともに地理的にも拡大を続ける。我が国でもイエカ類のほかにヒトスジシマカなど都市部でもよく見かける蚊が、ウイルスを媒介する能力を有することが証明されており、西ナイルウイルスが一旦侵入した場合には米国のような都市部での西ナイル熱の流行が発生する可能性は高い。一方、我が国には西ナイルウイルスと近縁の日本脳炎ウイルスが夏季には活動しており鑑別が重要である。この2つのウイルス感染では抗体検査でも交叉反応を示すため、確実な鑑別が必要である。

表から見て取れるように、ウイルスは2003年について米国の西海岸（カリフォルニア）地域まで達した。しかし患者発生は峠を越えたようにも見える。これは自然界の鳥の多くが感染したことで生き残った鳥が西ナイルウイルスに対する免疫を

獲得したので、蚊にウイルスを供給できる鳥の数が減った為に自然界におけるウイルス感染蚊の数が減少して、ヒトの感染も減少している可能性や、蚊防除対策の効果などが示唆されている。しかし、自然界では毎年、膨大な数の鳥が新たに再生産されているので米国に土着した西ナイルウイルスが消え去ることは無いと思われる。西ナイル熱に対する抗ウイルス薬などの特異的治療法はなく、ヒト用のワクチンもいまだ開発段階である。米国では感染者数の増加にともなって、輸血や移植による西ナイル熱患者が発生し一般医療の現場でも深刻な影響が出ており、このウイルスの日本を含むアジアへの侵入を未然に防ぐことが望まれる。

幸い今のところ、西ナイルウイルスが我が国へ侵入した形跡はない。しかし、2005年には米国を旅行した川崎市在住の男性（30才）が西ナイル熱に感染したことが確認され、北米への渡航者は蚊にさされない対策をとるなどの注意・喚起が必要である。

文 献

- 1) Smithburn K C, *et al.*: A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. *Am J Trop Med.* 20: 471-492, 1940.
- 2) Monath TP, Heinz FX.: Flaviviruses. In: *Fields Virology Third Edition.* Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, p961-1034, 1996.
- 3) R S Lanciotti, *et al.*: Origin of the West Nile virus responsible for an outbreak of encephalitis in the Northern United States. *Science.* 286: 2333-2337, 1999.

News (学会情報)

第28回 日本産婦人科手術学会

会 期：2005年12月10日(土)
 会 場：都市センターホテル
 会 長：西田正人
 (独立行政法人国立病院機構 霞ヶ浦医療センター院長)

お問い合わせ先：霞ヶ浦医療センター 担当：河野圭子
 〒300-8585 土浦市下高津2-7-14
 Tel: 029-822-5050 FAX: 029-824-0494

※本誌バックナンバーも会場にて展示販売の予定です。お気軽にお立ち寄り下さい。

IV

バイオセーフティー

微生物を扱う研究においては研究者自身の感染を防止し、また病原微生物が研究室から環境中へ漏出する事故を発生させないために、適切な生物災害安全対策（バイオセーフティー）が必要である。さらに、病原微生物あるいは病原微生物を含んでいるおそれのある患者の血液、尿、便、組織などの臨床検体を運搬する際にもバイオセーフティーを徹底しなければならない。

微生物を扱う実験室はその安全設備によってBSL 1～4の4つのレベルに分けられている。BSLはBio Safety Levelの頭文字から作られた記号である。微生物はそれぞれの危険度に対応したレベルの実験施設で取り扱うことになっており、たとえば最も危険とされるエボラウイルスやラッサウイルスなどのように、ヒトおよび動物に致死性の重篤な症状を引き起こし、直接ヒトからヒト（あるいは動物から動物）へ感染する病原体であって治療法やワクチンなどの予防法のない病原体は最も嚴重な病原体封じ込め施設であるBSL 4の実験室で扱うことになっている。

また、ヒトおよび動物に重篤な症状を引き起こすウイルスであっても、西ナイルウイルスなどのように通常はヒトからヒト（あるいは動物から動物）へ直接感染することのない病原体はBSL 3の実験室で扱う。

ロタウイルスなど、ヒトあるいは動物に感染するが重篤な症状を示さないもの、あるいは重篤な症状を示す可能性はあるが効果的な予防・治療法が確立されているなど感染が拡大する可能性が低い病原体はBSL 2で扱い、ヒトあるいは動物に疾病を引き起こすことのない酵母や大腸菌のような微生物はBSL 1の実験室で取り扱うことができる。

なお、BSL 2以上の実験室には（図 2-12）のような国際生物危害警告シンボル（バイオハザード

表示）を表示することが求められている。

どの病原体をどのレベルの実験室で扱うかについては、ヒトに対する感染性や病原性のほか、研究室の周りの環境中でのその病原体の有無なども考慮する必要があり、実際にはそれぞれの国や研究機関で定められている。たとえば、日本脳炎ウイルスは米国の疾病対策センター Center for Disease Control, USA (CDC) の分類ではBSL 3に分類されているが、わが国の研究機関では通常、BSL 2で扱う微生物に分類されている。これは米国には日本脳炎ウイルスが存在しないため、ウイルスが自然環境に逃げ出した場合には新たな健康リスクが発生する可能性があるが、わが国では日本脳炎ウイルスは毎年、夏になると自然界のコガタアカイエカに出現しており、また多くのヒトは日本脳炎ウイルスに対する免疫をすでにもって

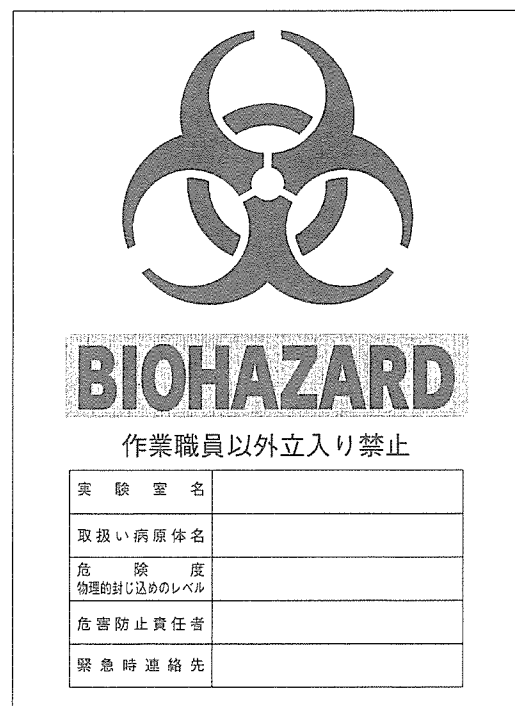


図 2-12 国際生物危害警告シンボルの表示

表 2-22 WHO (2003 年)による各レベルのバイオセーフティー実験室の基準要約

レベル	用途	作業手順	安全のための装置・機器
BSL 1	教育, 研究	GMT	特になし。通常の実験台など
BSL 2	一般臨床検査, 研究	GMT, 防護服着用, バイオハザードの表示	通常の実験台, 安全キャビネット
BSL 3	特殊臨床検査, 研究	BSL 2 の手順および, 特別服, 入室制限, 実験管理区域の陰圧室管理	安全キャビネット (病原体によりクラス I~III を選択)
BSL 4	高危険度病原体ユニット	BSL 3 の手順および, エアロックの出入口でのシャワー設備, 特別廃棄物処理	クラス III の安全キャビネット, 壁埋め込み式で両面開閉式のオートクレーブ, 空気濾過, 加圧式の密封防護服を着用するタイプの実験施設の場合はクラス II の安全キャビネット

(2003 年版 WHO マニュアル) GMT : good microbiological technique

表 2-23 安全キャビネットの種類と機能

種類	キャビネット前面の 吸気速度 (m/秒)	内部空気の循環・排気 (%)		HEPA フィルター 濾過後の排気
		再循環率	排気率	
クラス I	0.36	0	100	ダクトで外排気
クラス II A1	0.38~0.51	70	30	室内排気
クラス II A2	0.51	70	30	室内排気
クラス II B1	0.51	30	70	ダクトで外排気
クラス II B2	0.51	0	100	ダクトで外排気
クラス III	感染密封, 吸気なし	0	100	ダクトで外排気

いるので, 健康リスクを悪化させる可能性が低いと判断されるからである。病原体の危険度分類に関する参考資料としては米国の疾病対策センター (CDC) や国立衛生研究所 National Institutes of Health (NIH), わが国の国立感染症研究所や長崎大学の規則を入手できる。

BSL 1~4 の実験施設の一般的な仕様と利用手順についての WHO の見解を要約したものを (表 2-22) に示す。BSL 1 実験室では, 特に特別な設備を必要としないが, 後述する good microbiological technique (GMT) と呼ぶ安全な微生物実験のための基本指針に従い実験することが望まれる。BSL 2 実験室では GMT に加えて, 安全キャビネットの設置が必要であり, 実験着の着用なども必要である。BSL 2 以上の施設では危険区域を明示するため, バイオハザードの表示 (国際生物危害警告シンボル, 図 2-12 参照) をしなければならない。BSL 3 実験室は実験室が陰圧に管理されていることが必須であり, 入室者の管

理や専用の実験着と感染防具 (マスク, キャップ, ゴーグルなど) の着用が必要である (図 2-13)。また安全キャビネットの設置も必要である。キャビネットのクラスは病原体に応じて I~III の間で選択する (表 2-23)。最も嚴重な病原体封じ込め施設である BSL 4 実験室では, 実験室自体を気密性のある構造にし, 排気は HEPA フィルター (ウイルス粒子も通過しない高性能空気濾過膜) を通すことや, また実験室の出入り口にエアロックやシャワーの施設, および廃棄物処理のため壁埋め込み式で両面開閉型のオートクレーブを設置する必要がある。実験室内の安全キャビネットはクラス III を用いる。ただし, 図 2-14 のような密封型の加圧防護服 (通称「宇宙服」) を着用するタイプの BSL 4 実験室では, クラス II の安全キャビネットを使用してよい。なおわが国や米国の BSL 3 実験室は通常, 安全性を高めるため排気を HEPA フィルターで処理するシステムを採用している。

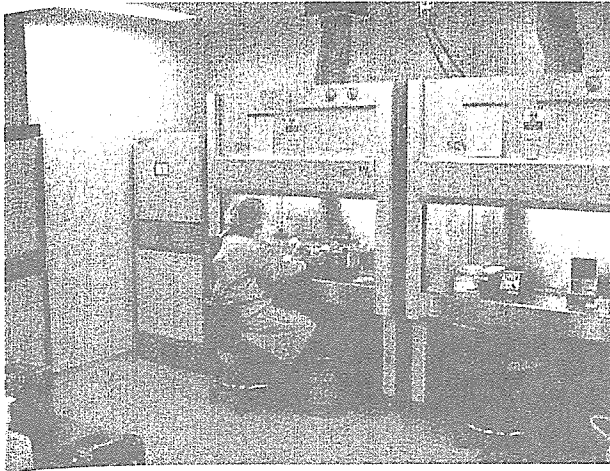


図 2-13 BSL 3実験室での実験風景とクラスIIの安全キャビネット

BSL 2以上の実験室で、感染予防の一次バリアーとなる安全キャビネット（図 2-13 参照）は、病原体を使った実験作業で発生する可能性のある微生物を含む、エアロゾルに実験者が汚染されることを防ぐ目的で使用される箱型の実験台であり、空気が前面からキャビネットの内側に流れ込む構造になっている。キャビネット内の空気は、HEPA フィルターを通して除菌して排気される。安全キャビネットは、病原体封じ込めレベルの厳重さによってクラス I～III に分類されている。クラス II の安全キャビネットは、作業口からの吸気速度やキャビネット内での空気の循環率によって、表 2-23 のようにさらに 4 段階に分かれている。段階が上がるごとに病原体の封じ込めレベルがあがり、クラス III のキャビネットでは実験者と微生物は完全に遮断される構造となっており、排気に加えてキャビネット内へ送る空気も HEPA フィルターを通す構造となっている。

実験室でのバイオセーフティーは施設や機材によってのみ保証されるのではない。実験者 1 人ひとりが安全手技に精通し適切に器機を使用することも極めて重要な要素であり、望ましい安全な実験手技を世界保健機関 (WHO) では GMT と称している。GMT にはピペットの使用法の注意

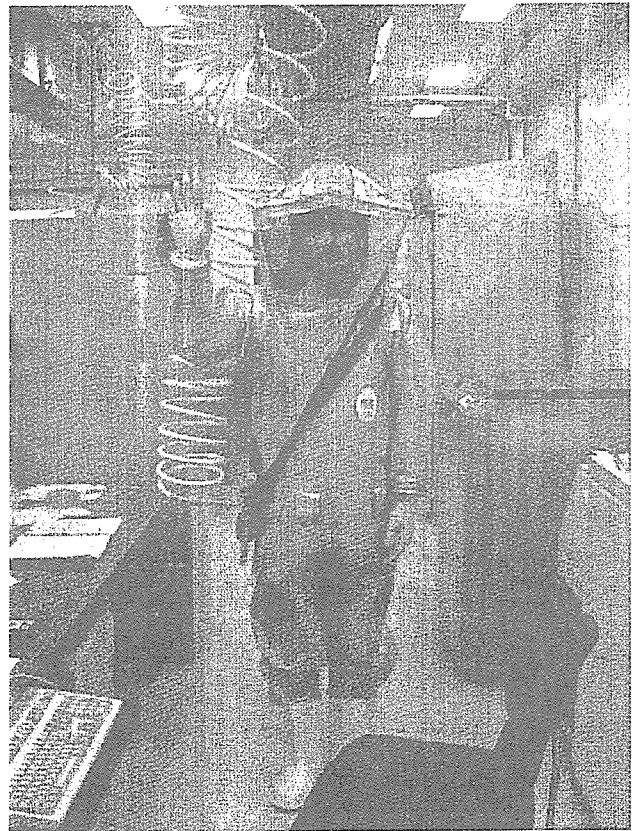


図 2-14 最も高危険度の病原体を扱う BSL 4 実験室風景

カナダのウィニペグにある BSL 4 実験室で研究中の高田礼人博士。病原体との接触を避けるため、密封型の加圧防護服 (通称「宇宙服」) を着用する。空気は図にあるらせん状の管から供給されていて、常に実験室の気圧より高くなっており、実験室の空気に接触しない構造になっている。(高田博士より提供)

点、注射針をつけた注射器をピペット替わりに使うことの禁止、実験後の実験台の消毒方法、安全キャビネットの利用手順、ゴム手袋、マスク、キャップ、ゴーグルの着用、プラスチック器具 (ピペットなど) 使用促進、採血処理や遠心機およびミキサー利用上の注意点、廃棄物の処理、病原体の輸送方法など 115 項目に及ぶ。

微生物実験に携わる場合には実験を開始する前にこのような GMT をよく習熟し、使用する病原体に対応した封じ込めレベルの実験室において研究を実施しなければならない。(森田公一)

西ナイル熱・脳炎 —最近の動向—

長崎大学・熱帯医学研究所 森田 公一

はじめに

西ナイル熱（West Nile fever、ウエストナイル熱）は蚊で媒介される急性ウイルス感染症として古くから知られている熱帯病で¹⁾、かつてはアフリカや中近東、西アジアの一部で散発的な流行が発生していました。しかし1999年に西ナイルウイルスは米国のニューヨーク市に侵入し、現在では北米大陸全域に拡大して甚大な健康被害が発生しています。近い将来このウイルスがわが国にも伝播する可能性もあり厚生労働省をはじめ関係機関は警戒を強めています。

西ナイルウイルスの特徴

西ナイルウイルス（図1）はフラビウイル

図1 西ナイルウイルスの電子顕微鏡写真、ウイルス粒子は直径約50nmの球状構造をしておりエンベロップがウイルス遺伝子RNAを包んでいる。

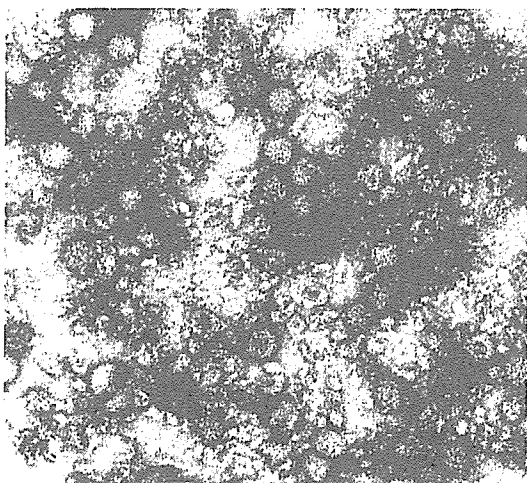
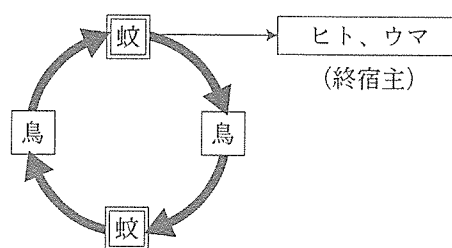


図2 自然界における西ナイルウイルスの感染環



ス属に分類されるRNAウイルスで日本脳炎ウイルスと非常に近縁です。しかし日本脳炎ウイルスが主としてブタを宿主として増幅され水田で繁殖するコガタアカイエカで媒介されるのに対して、西ナイルウイルスは鳥を宿主とし、都会でも多数生息するイエカやシマカをはじめとするほとんどの種類の蚊で媒介されます（図2）。このことから日本脳炎が比較的農村部に近い地域で発生するのに対して、西ナイル熱・脳炎は農村でも都会でも発生し、実際にニューヨークのような大都市でも西ナイル熱が流行しています。

米国での流行状況

アメリカ大陸で最初の西ナイル熱患者は1999年8月、ニューヨーク市で発生しました。市の病院に勤務する一人の感染症専門医が2名の原因不明の急性ウイルス性脳炎患者を診察し市の保健当局へ報告するとともにニューヨーク市一帯の原因不明脳炎の疫学調査を依頼しました。その結果、市の中心部にあるクイーンズ地区で10名を超える急性脳炎患者が

表：米国における西ナイル熱(脳炎)患者数の推移

年度	流行地域	確認感染者数
1999年	4州	感染者 62名
2000年	12州	感染者 18名
2001年	26州	感染者 42名
2002年	40州	感染者 4,156名(284名死亡)
2003年	46州	感染者 9,862名(264名死亡)
2004年	41州	感染者 2,359名(84名死亡) (2004年11月30日現在)

発生していることが判明し、調査の結果これが西ナイル熱(脳炎)のアウトブレイクであることが明らかとなりました。その後ヒトや鳥からウイルスが分離されウイルス遺伝子の解析からこの西ナイルウイルスは中東近辺から持ちこまれたものであることも分かりました²⁾。この年、西ナイルウイルスはニューヨーク市周辺の4つの州に拡大し62名の患者が確認されました。そして、2000年(12州)、2001年(26州)、2002年(40州)、2003年(46州)と流行地域は拡大し、2002年からは患者数も爆発的に増加して2002年には4,156名(内284名死亡)、2003年には9,862名(内264名死亡)、2004年は11月30日現在で2,359名(内84名死亡)という大きな被害が発生しています(表)。さらに感染者数の増加にともなって、輸血や移植による西ナイルウイルス感染が発生し一般医療の現場でも影響が深刻となっています。

臨床症状

西ナイルウイルス感染者の約80%は不顕性に経過すると見積もられていますが、発症した場合の症状は多彩です。日本脳炎で見られる中枢神経障害からデング熱の様な皮疹をともなう急性熱性疾患、また中央アフリカ共和国での流行では黄熱病に似た黄疸をともなう肝炎症状まで報告されています。しかし一般的にアフリカや西アジアの西ナイルウイルス常在地域では、西ナイルウイルス感染症の多くは自然治癒する発熱性の急性ウイルス感染症として理解されており、「西ナイル熱」と

呼ばれる所以です。典型的な症例では3～14日の潜伏期間の後、発熱、頭痛、筋肉痛、発疹、リンパ節腫脹、倦怠感、食欲不振などの急性ウイルス感染症に一般的な症状がみられ1週間以内に後遺症なく回復します。デング熱様の皮疹は約半数の症例(米国では約20%)に見られ発熱の中期から胸、背、上肢にみられ1週間ほど持続します。高齢者においてまれにウイルスが中枢神経系に侵入し、重症の脳炎、髄膜炎を発症することがあります。

しかし米国の西ナイル熱の特徴としてアフリカや西アジアなど従来の流行地域より高い頻度で髄膜炎、脳炎の患者が発生している事があげられます。2003年のデータでは9862例の患者のなかで実に2,866名(29%)が髄膜炎・脳炎、麻痺などの神経症状を呈しています。一部の患者でみられる筋力低下やポリオ様四肢麻痺は脊髄でのウイルス増殖を反映しているという見解もあります。加えてウイルスに感染した多数の鳥も脳炎で死んでいます。アフリカや中東の西ナイルウイルスが従来から生息している地域で西ナイルウイルス感染による鳥類の多量死などの報告はありません。これらの事実から米国に侵入した西ナイルウイルスは神経親和性の強い株であり、より危険な強毒西ナイルウイルス株であると考えられています。

検査所見と診断

患者の一般臨床検査所見では白血球減少、脳炎患者では髄液中の細胞数増多、蛋白増加などが見られます。しかし確定診断にはウイルス特異的な実験室診断が必須です。ウイルス学的な検査として急性期には血液や脊髄液からのウイルス分離やPCR法によるウイルス遺伝子の検出、また近年、わが国で発明された新たな遺伝子増幅技術であるLAMP法(loop mediated isothermal amplification)を用いたウエストナイルウイルス遺伝子検出法も

開発されています³⁾。急性期を過ぎたあと実施する特異的抗体検査としては、ELISA法による西ウイルス特異的IgM抗体検査があり国立感染症研究所や熱帯医学研究所で実施しています。商業レベルで提供される検査のなかでは、西ナイルウイルスに対する予備的抗体検査として日本脳炎のHI検査が有用です。西ナイルウイルスと日本脳炎ウイルスの抗原性は良く似ており商業的に提供されている日本脳炎のHIテストではウエストナイル患者の血清も陽性になることが分っています⁴⁾。つまり西ナイルウイルス感染を疑った症例で発症後数日を経過していればまず日本脳炎のHIテストを実施し、陽性であった場合にさらに専門機関に特異的検査を依頼すればよいことになります。無論、西ナイルウイルス感染が強く疑われる場合には特異的検査を直接、関係機関に依頼することも必要でしょう。確定診断した場合には新感染症法の新4類感染症として直ちに最寄の保健所に届け出ることが義務付けられています。

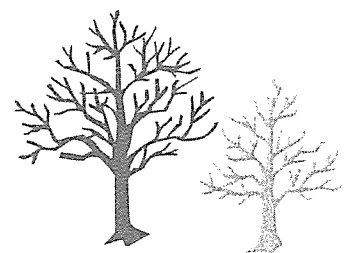
おわりに

予想されたように今年は米国西海岸のカリフォルニア州で多くの西ナイル熱・脳炎の患者が発生しています。また西ナイルウイルスの活動は北米からカリブ海、中米へと継続的に拡大している状況です。幸い今のところわが国にこのウイルスが伝播した形跡はありませんが、一旦侵入した場合にはウイルスの宿

主も媒介蚊も日本には沢山生息しており多くの健康被害が発生することが予想されます。予防対策のためワクチンの開発も進んでいますが、被害を最小限にするためには何よりもまずウイルスの侵入を出来るだけ早く察知することが肝要です。鳥の調査や医療の場においてはウイルス性脳炎と思われる症例の原因をしっかりと特定しておくことなど、臨床、基礎研究、保健行政、獣医学領域、鳥学などの各分野において領域を越えた情報交換や研究協力を強化する必要があるでしょう。

(文献)

- 1) Monath TP, Heinz FX: Flaviviruses. In: Fields Virology Third Edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996, p961-1034
- 2) R. S. Lanciotti, et al. Origin of the West Nile virus responsible for an outbreak of encephalitis in the Northern United States. Science, 286; 2333-2337, 1999
- 3) Parida M., Posadas M., Inoue S., Hasebe F., and Morita K. Real-time reverse transcription loop mediated isothermal amplification for rapid detection of West Nile virus. J. Clin. Microbiol. Vol. 42: 257-263, 2004
- 4) Ishii K, et al. Etiological diagnosis of acute encephalitis in Karachi from 1983 to 1985. in Encephalitis, mosquitoes and a virus in Karachi. Edited by Takasu T. p89-120, 1987



ウエストナイル熱に対するワクチン

森田 公一 長崎大学 熱帯医学研究所 病原体解析部門 教授

1. はじめに

ウエストナイルウイルス(西ナイルウイルス)は日本脳炎ウイルスの発見に遅れること2年、1937年にアフリカのウガンダでアメリカ人の研究者たちにより、ヒトの血液から初めて分離されている。しかし、このように古い研究の歴史を持つウエストナイルウイルスのヒト用ワクチンが実用化されることはなかった。それは、ワクチンの開発が技術的に困難であったからではなく、このウイルス感染症の大きな流行が継続的に発生することが無かった事、流行が熱帯地域の開発途上国でありワクチン開発技術を持つ工業先進国の研究者や製薬企業の関心が低かった事もその理由の1つと考えられる。しかし最も大きな理由はやはりこの疾患の病態が多くの場合、「ウエストナイル熱」と呼ばれたごとく良性の全身性熱性疾患として認識されていたからであろう。しかし現在話題になっている米国のウエストナイルウイルスは、古典的ウエストナイル熱流行地域のウイルス株とは異なり、患者の30%が神経症状を示すという神経親和性の強い株である。すでにウイルスは2003年末までに米国西海岸のカリフォルニア州に達したばかりでなく、周辺国のカナダ、メキシコ、カリブ海諸国への伝播が確認されている。現在、日本を含むアジア諸国への伝播も危惧される現状である。このような状況のもと一日も早いヒト用ワクチンの実用化が望まれる。

2. ワクチン開発は必要か？(日本脳炎ウイルスとの交差防御反応について)

ウエストナイルウイルスは1937年に発見された当初からマウスを使った実験で日本脳炎ウイルスと高い交差免疫反応が確認されており、両者が極めて近縁である事が示されている¹⁾。また Goverdhan らは日本脳炎ウイルスで感作したチンパンジーにウエストナイルウイルスを接種したところ、脳炎の発症が見られず、交差防御反応があると報告している²⁾。このことは、日本脳炎ワクチンが広く接種され日本脳炎ウイルスに対する基礎免疫をもっている我々日本人にとっては極めて興味深い事柄である。

近年、高崎らは日本脳炎ワクチンをマウスに接種してウエストナイルウイルス(g2266株)に対する交差防御を検証した³⁾。これによると高濃度のワクチン(ヒトに換算して通常の一回接種量の10~20倍となる抗原量)を接種した場合、ウエストナイルウイルスに対する部分的防御が認められたが、完全な防御効果は得られなかった。さらに Kanesa-Thasan らは日本脳炎ワクチンを接種したヒトの血清中のウエストナイルウイルス(New York crow 394-99株)に対する中和抗体価を測定した結果、ウエストナイルウイルス特異的中和抗体は検出できなかったと報告した(表1)⁴⁾。これらの事実からウエストナイルウイルス感染防御には日本脳炎ワクチンは有効とはいえず、ウエストナイル熱ワクチンの実用化が必要と考えられる。

3. ワクチン開発の現状

現在さまざまなアイデアのもとウエストナイルワクチンの作製が試みられている。精製ウイルスを用いた不活化ワクチン、生ワクチン、

表1 日本脳炎ワクチン接種者の特異的ウイルス中和抗体価

日脳ワクチン 接種者ID	中和抗体価	
	日本脳炎ウイルス	ウエストナイル ウイルス
JEH-01	166	<10
JEH-03	320	<10
JEH-04	40	<10
JEH-05	20	<10
JEH-06	20	<10
JEH-08	80	<10

(文献4, Kanesa-Thanan et alより改変)

日本脳炎ワクチン接種者はすべて日本脳炎ウイルスを中和する抗体を獲得しているが、ウエストナイルウイルスを中和する抗体は検出できなかった。

DNA・RNA ワクチン, レプリコンワクチンなどが試作されている。ここではリコンビナントウイルスを用いた生ワクチンと不活化ワクチンについて紹介する。

a) 生ワクチン

図1にはウエストナイルウイルスなどのフラビウイルス粒子とその遺伝子である一本鎖

(+) RNA の構造を示している。ウイルスエンベロープにはMとE蛋白質が存在するが、粒子表面はE蛋白質のDimerにより被われており、多くのフラビウイルスワクチンはこのE蛋白質に対する免疫を引き出すことを目的としている。図2に示したように、効率よく生ワクチンを作製する手法としてすでに弱毒化が確認されているフラビウイルス株遺伝子のPrM-E蛋白遺伝子部分をウエストナイルウイルスのPrM-E蛋白部分と入れ換えたキメラウイルスを遺伝子工学的手法で作製できれば、古典的な方法よりも遥かに短期間で生ワクチンを作製できることが期待される。現在米国を中心にこの方法によるキメラウイルスを用いた生ワクチン候補が複数試作されている。Monathらのグループは黄熱ワクチンである17D株をバックボーンウイルスとして用いており、Chanockらのグループは遺伝子3'末端の非翻訳領域(NTR)に欠損のあるデングウイルス弱毒株をバックボーンウイルスとして利用している⁹⁾。その他ダニ媒介性脳炎ウイルスの遺伝子を利用し

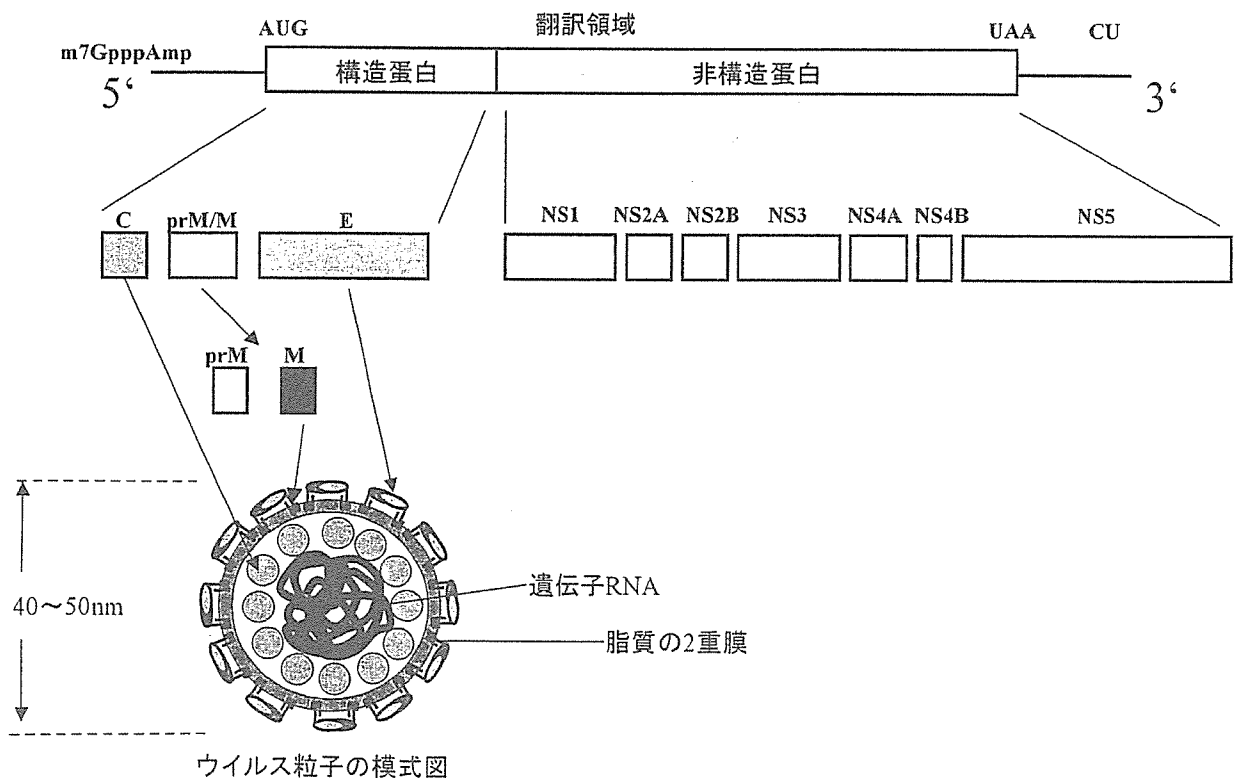


図1 ウエストナイルウイルス粒子と遺伝子の構造

ウイルス粒子は直径40~50nmの球形であり、ウイルス表面に露出しているのはE蛋白質のみである。

たものも報告された。

これらのうち、現在最も臨床応用へ向けて進んでいるのは、Monathらの黄熱ウイルスのキメラウイルスであるChimeriVax™-West Nileである⁶⁾。すでにマウスとサルでの安全性、中枢神経毒性、抗体産生能、媒介蚊での増殖性の有無等を検証し、ワクチン接種動物に対して野生ウエストナイルウイルスでの攻撃実験を実施している。今のところ、このキメラウイルスはサルを含む動物に接種した場合、低いレベルのウイルス血症はあるが病原性が無いという17D株本来の性質を継承しつつウエストナイルウイルスに対する良好な免疫誘導がえられており(表2)、蚊における感染性も低いと報告されている⁷⁻⁹⁾。現在さらにその安全性を高める為、ウエストナイルE蛋白遺伝子へ弱毒化に関与すると考えられるアミノ酸置換を導入した変異株も複数作製している⁹⁾。

b) 不活化ワクチン

ウエストナイルウイルスに近縁である日本脳炎ウイルスのワクチンは現在、マウス脳で増殖させた日本脳炎ウイルスを低濃度のホルマリンで長時間かけて感染力をなくし、そのウイルス粒子を濃縮し、さらに超遠心法などにより高純度に精製する方法でつくられている。この製法による日本脳炎ワクチンはアジア各国で毎年数百万ドース以上が接種され、また阪大微研会の製品は米国のFDAが認可している唯一の日本脳炎ワクチンである。その有効性と安全性は動物実験やヒトでの臨床・フィールド試験においてすでに科学的に証明されている。ウエストナイル熱ワクチンも理論的には日本脳炎ワクチンと同様な方法で作製可能である。わが国では阪大微研会と熊本化血研がそれぞれ組織培養技術を用いてウエストナイルウイルス(ニューヨーク株)の大量培養に成功し、日本脳炎ワクチンと同

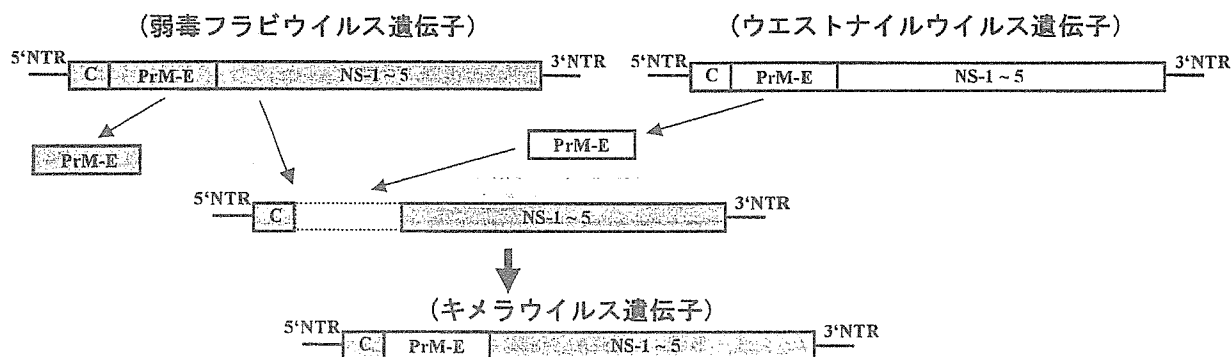


図2 フラビウイルスのキメラウイルス生ワクチンの作製図

PrM-E 遺伝子の入れ換えにより弱毒生キメラワクチンが作製される。

表2 Monath博士らのグループによって開発されたChimeriVax™-West Nile (WN) の免疫効果

Vaccine	No of Monkey	Viremia (mean)		PRNT ₅₀ on day***		
		Peak titer*	Duration**	14	30	63
YF-VAX	4	2.4±0.5	3.5	380	640	2,153
YF/WN ₁₀₇ F	4	2.2±0.2	5	57	640	453
YF/WN ₃₁₆ V ₄₄₀ R	4	1.8±0.2	3.5	40	135	453
YF/WN _{FVR}	4	1.4±0.2	4.5	80	381	190

* Log10 PFU/ml, ** days of duration of viremia, *** 50% Plaque reduction neutralization test

安全性を高めるためにE蛋白にアミノ酸置換を導入した各種ChimeriVax™-(WN)株をそれぞれ4匹のサルに皮下接種した場合観察されたウイルス血症のレベル(PFU/ml)、期間(日数)の平均値と接種後14日、30日、63日のChimeriVax-WNウイルスに対する中和抗体価の推移。YF-VAX(cDNAクローン由来黄熱ワクチン株)のウイルス中和抗体は17D株に対する抗体価である。(文献10より改変)

じ不活化方法を用いて不活化ワクチンを試作した(図3)。熱帯医学研究所において実施したマウスを用いたこれらの試作ワクチンの有効性試験では、ワクチン接種した個体で十分な中和抗体の産生をみとめ、また強毒なニューヨーク株による攻撃試験でも防御効果が確認されており(発表準備中)、ヒトでの実用化をめざした動物での安全性試験が進行中である。

4. 終わりに

不活化ワクチンの長所は何と言ってもその安全性にある。生ワクチンでは弱毒化したはずのワクチンウイルスの先祖帰りなどにより再びウイルスが強毒化する可能性や、予期せぬ副作用、免疫不全のあるグループでのワクチン株による重症疾患の発生、妊娠初期における催奇形性の問題があり、実用化には長期の安全性試験が必要である。SeligmanとGoldは最近の論文¹⁰⁾でフラビウイルスの二重感染によりウイルス遺伝子の組み換えが発生する可能性を指摘して、野生のフラビウイルスが流行している地域ではフラビウイルスの生ワクチンの接種により新たな病原性をもつ組み換えウイルスが発生することへの警鐘を鳴らしており、17D株を用いたキメラウイルスを含めて、キメラ生ワクチンの利用

は国際機関の承認の上に開始されるべきであり、不活化ワクチンの開発も促進しなければならないと述べている。

一方、生ワクチンの利点は不活化ワクチンと比較してより安価であり、しかも効果が長持ちする点である。東南アジアの開発途上国に米国の強毒なウエストナイルウイルスが侵入した場合、やはり生ワクチンの魅力は捨てがたい。いづれにしても数あるウエストナイル熱のワクチン候補のうち、実用化されるのは上記の2つのワクチンであると予想される。米国でのウエストナイル熱の深刻な流行状況を見ると、太平洋を挟んで米国の隣国である日本にとって1日も早いウエストナイル熱ワクチンの実用化は急務である。

参考文献

- 1) Smithburn KC, Hughes TP, Burke AW, Paul JH : A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. *Am J Trop Med Hyg* 20 ; 471-492, 1940.
- 2) Goverdhan MK, Kullarni AB, Gupta AK, Tupe CD, Rodrigues JT : Two-way cross-protection between West Nile and Japanese encephalitis viruses in bonnet macaques. *Acta Virol* 36 : 277-283, 1992

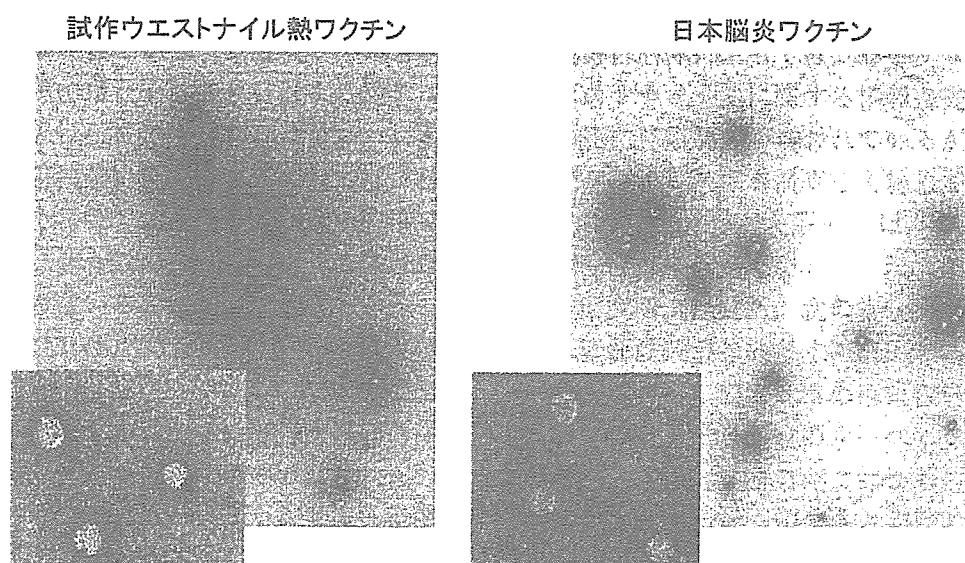
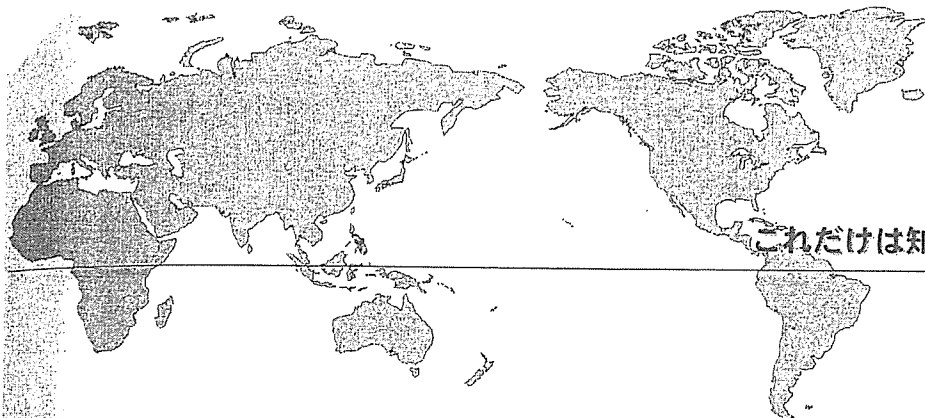


図3 試作された不活化ウエストナイルワクチンのウイルス粒子電子顕微鏡写真。(財)阪大微生物病研究会撮影

試作された不活化ウエストナイル熱ワクチンには直径50nmの球状のウイルス粒子が見られる。不純物の混入は観察されず、他の生化学的検査においても臨床的に用いるために十分な純度が確認されている。

- 3) Takasaki T, Yabe S, Nerome R, Yamada K-I, Kurane I : Partial protective effect of inactivated Japanese encephalitis vaccine on lethal West Nile virus infection in mice. *Vaccine* 21 : 4514-4518, 2003
- 4) Kanesa-Thanan N, Putnak JR, Mangiafico JA, Saluzzo J-F, Ludwig GV : Short report : Absence of protective neutralizing antibodies to West Nile virus in subjects following vaccination with Japanese encephalitis or dengue vaccines. *Am J Trop Med Hyg* 66 : 115-116, 2002
- 6) Arroyo J, Miller CA, Catalan J, Monath TP : Yellow fever vector live-virus vaccines : West Nile virus vaccine development. *Trends Mol Med* 7 : 350-354, 2001
- 7) Langevin SA, Arroyo J, Monath TP, Komar N. Host-range restriction of chimeric yellow fever-West Nile vaccine in fish crows (*Corvus ossifragus*) . *Am J Trop Med Hyg* 69 : 78-80, 2003
- 8) Johnson BW, Chambers TV, Crabtree MB, Arroyo J, Monath TP, Miller BR : Growth characteristics of the veterinary vaccine candidate ChimeriVaxTM-West Nile (WN) virus in *Aedes* and *Culex* mosquitoes. *Medical and Veterinary Entomology* 17 : 235-243, 2003
- 9) Arroyo J, Miller C, Catalan J, Gwendolyn A M S, Ratterree MS, Dennis WT, Monath TP : ChimeriVax-West Nile Virus Live-Attenuated Vaccine : Preclinical Evaluation of Safety, Immunogenicity, and Efficacy. *J Virol* 78 : 12497-12507, 2004
- 10) Seligman SJ, Ernest AG : Live flavivirus vaccines : reasons for caution. *Lancet* 363 : 2073-75, 2004



●いま、国内にない感染症

ウエストナイル熱

森田 公一*
もりた こういち

Point

- ① ウエストナイル熱は蚊で媒介される感染症である。
- ② 1999年に、ウエストナイルウイルスは旧大陸から米国へ伝播した。
- ③ 現在、米国では毎年数千人の患者が発生している。
- ④ 米国でのウエストナイル熱は中枢神経感染が多い。
- ⑤ 日本への侵入に警戒が必要である。

Key Words ウエストナイル熱, アルボウイルス, ウイルス脳炎, アカイエガ, 鳥

はじめに

ウエストナイル熱 (West Nile fever, 西ナイル熱) は蚊で媒介される急性ウイルス感染症として古くから知られている熱帯病であり¹⁾, かつてはアフリカや中近東, 西アジアの一部で散発的な流行が発生していた。しかし1999年にその病原体であるウエストナイルウイルスが米国のニューヨーク市に侵入し北米大陸に土着して, 現在では北米大陸全域に拡大しここ数年, 甚大な健康被害が発生している。近い将来このウイルスがわが国にも伝播する可能性が危惧されており厚生労働省をはじめ関係機関や医療関係者は警戒が必要である。

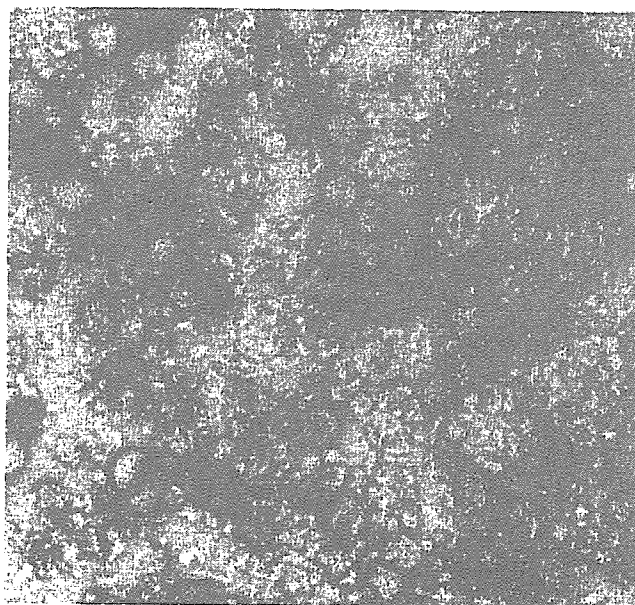


図1 ウエストナイルウイルスの電子顕微鏡写真
ウイルス粒子は直径約50 nmの球状構造をしておりエンベロープがウイルス遺伝子RNAを包んでいる。

病原体と伝播形式

ウエストナイルウイルス (図1) は蚊で媒介されるウイルス (アルボウイルス) でありフラビウイ

* 長崎大学熱帯医学研究所, 病原体解析部門

ルス属に分類される RNA ウイルスで分類学的にはわが国に生息する日本脳炎ウイルスときわめて近縁である。しかし日本脳炎ウイルスが主としてブタを宿主とし、水田で繁殖するコガタアカイエカで媒介されるのに対して、ウエストナイルウイルスは鳥を宿主とし、都会でも多数生息するイエカやシマカをはじめとするほとんどの種類の蚊で媒介される特徴を持っている（図2）。このため日本脳炎が比較的農村部に近い地域で発生するのに対して、ウエストナイル熱・脳炎は農村でも都会でも発生し、実際にニューヨークのような大都市でもウエストナイル熱が流行しているのである。今

のところウエストナイルウイルスが本邦へ侵入した形跡はないが、もしこのウイルスが日本へ侵入した場合には感染が拡大する可能性が大きいと考えられる。

世界での発生状況

ウエストナイルウイルスは1998年まではアフリカ、中近東、地中海地域、ヨーロッパの一部さらに西アジア、インドまで、いわゆる旧大陸に広く分布し（図3）、時に大きな流行が記録されている。しかし1999年に有史以来はじめてウエストナイルウイルスの米国への侵入が確認された。アメリカ大陸で最初のウエストナイル熱患者は1999年8月、ニューヨーク市で発生した。ニューヨーク市のマンハッタンにある病院に勤務する一人の感染症専門医が急性ウイルス性脳炎の疑われた2名の原因不明の脳炎患者を市の保健当局へ報告するとともにニューヨーク市一帯の原因不明脳炎の疫学調査を依頼した。その結果、市の中心部にあるクイーンズ地区で10名を超える急性脳炎患者が発生していることが確認され、検査の結果これがウエ

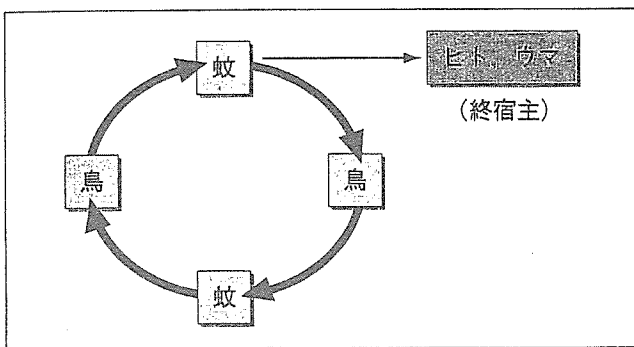


図2 自然界におけるウエストナイルウイルスの感染環

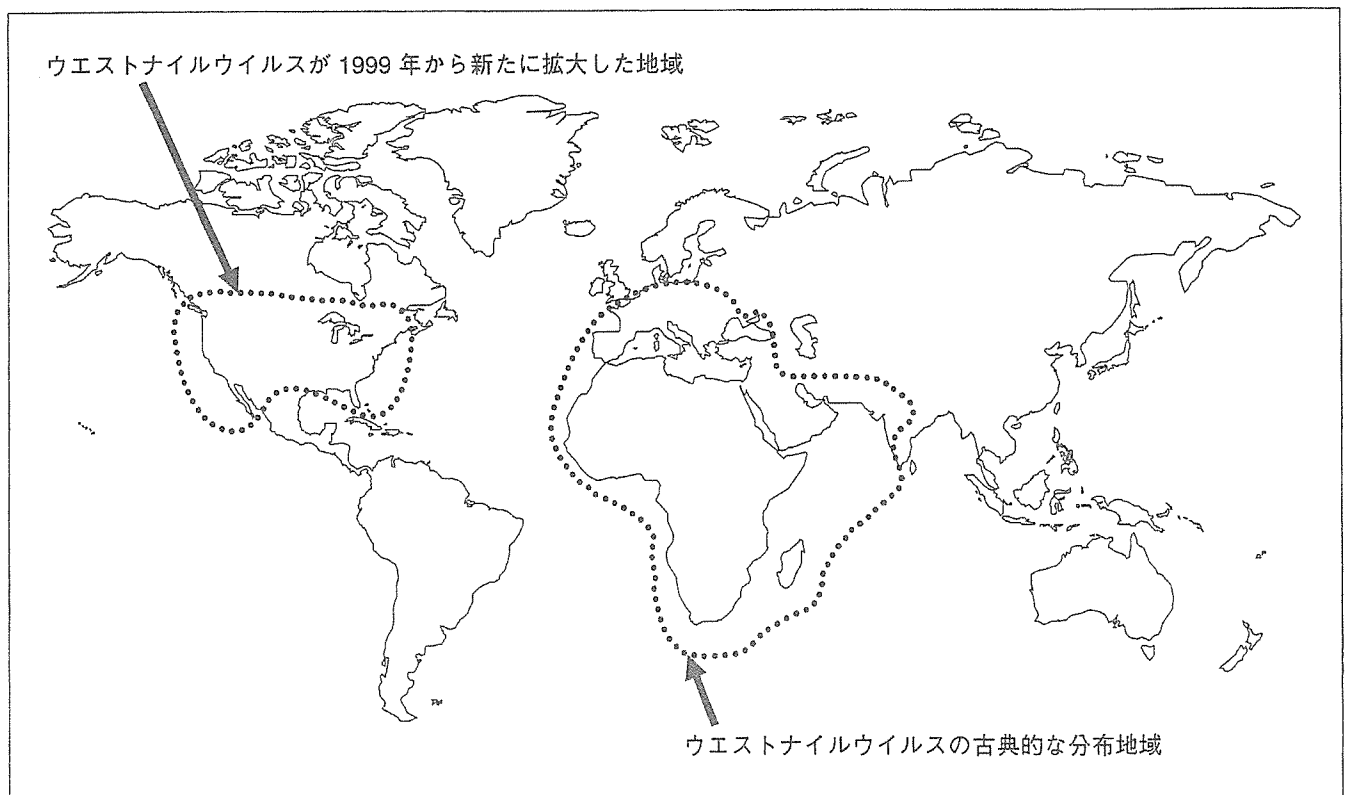


図3 ウエストナイルウイルスの分布地図

表1 米国におけるウエストナイル熱（脳炎）患者数の推移

年度	流行地域	確認感染者数
1999年	4州	感染者 62名
2000年	12州	感染者 18名
2001年	26州	感染者 42名
2002年	40州	感染者 4156名 (284名死亡)
2003年	46州	感染者 9862名 (264名死亡)
2004年	41州	感染者 2470名 (88名死亡)

ストナイルウイルスによる脳炎のアウトブレイクであることが明らかとなったのである。その後ヒトや鳥から分離されたウイルスの遺伝子解析データからこのウエストナイルウイルスは中東近辺から持ちこまれたものであることも明らかにされた²⁾。この年、ウエストナイルウイルスはニューヨーク市周辺の4つの州に拡大し62名の患者が確認されている。そして、2000年(12州)、2001年(26州)、2002年(40州)、2003年(46州)と流行地域は拡大し、2002年からは患者数も爆発的に増加して2002年には4156名(内284名死亡)、2003年には9862名(内264名死亡)、2004年は2470名(内88名死亡)という大きな被害が発生している(表1)。さらに感染者数の増加にともなって、輸血や移植によるウエストナイルウイルス感染が発生し一般医療の現場でも影響が報告されている。

臨床症状

ウエストナイルウイルスに感染した場合、感染者の約80%は不顕性に経過すると見積もられているが、発症した場合には症状は多彩である³⁾。すなわち、①日本脳炎様の中枢神経感染症状、②デング熱様の皮疹をともなう急性熱性疾患、③黄熱病に似た黄疸をともなう肝炎症状(中央アフリカ共和国での流行で顕著であった)が報告されている。アフリカや西アジアのウエストナイルウイルス常在地域においては一般的に、ウエストナイルウイルス感染症の多くは自然治癒する発熱性の急性ウイルス感染症として認識されており、「ウエストナイル熱」と呼ばれる所以でもある。典型的な症例では3~14日の潜伏期間の後、発熱、頭痛、筋肉痛、発疹、リンパ節腫脹、倦怠感、食欲不振

などの急性ウイルス感染症に一般的な症状がみられ1週間以内に後遺症なく回復する。デング熱様の皮疹は約半数の症例(米国では約20%)において発熱の中期から胸、背、上肢にみられ1週間ほど持続する。高齢者においてまれにウイルスが中枢神経系に侵入し、重症の脳炎、髄膜炎が報告されている。

しかし現在、米国で流行しているウエストナイル熱の臨床症状でアフリカや西アジアなど従来の流行地域と明らかに異なっている点は、より高い頻度で髄膜炎、脳炎の患者が発生している事実である。2003年のデータでは9862例の患者中、2866名(29%)、2004年では2470名の患者のなかで、900名、じつに36%の患者が髄膜炎・脳炎、麻痺などの神経症状を呈している。また一部の患者では、筋力低下やポリオ様四肢麻痺が見られることから、米国で流行中のウエストナイルウイルスは脊髄にも感染し増殖しているという見解も出されている。加えてウイルスに感染した多数の鳥も脳炎で死んでいることが報告されている。アフリカや中東の従来からのウエストナイルウイルス生息地域ではウエストナイルウイルス感染による鳥類の多量死などは観察されておらず、米国に侵入したウエストナイルウイルスは神経親和性(神経毒性)の強い株であり、より危険な強毒ウエストナイルウイルス株であると考えられる。

一般検査・病原体検査

一般臨床検査所見では白血球減少、脳炎患者では髄液中の細胞数増多、蛋白増加、などがみられるがウエストナイル熱に特徴的な所見はない。確定診断にはウイルス特異的な実験室診断が必須である。ウイルス学的な検査として急性期には血液や脊髄液からのウイルス分離やPCR法によるウイルス遺伝子の検出、また近年、新たな遺伝子増幅技術であるLAMP法(loop mediated isothermal amplification)を用いたウエストナイルウイルス遺伝子検出法も開発されている⁴⁾。発症後7日目以降では特異的抗体検査としてELISA法によるウエストナイルウイルス特異的IgM抗体検査があり国立感染症研究所や熱帯医学研究所などの研究機関で実施可能であるが商業的には今のところ供