

特集 増加する人獣共通感染症と対策～日本は大丈夫か
 病原体と感染経路が解明されマハティール首相の指揮のもとマレーシア政府は軍を動員し汚染地域のブタを含む動物、約100万頭を全て殺処分した。この結果、4月に入り流行は急速に縮小し、マレーシアにおいては患者数265名（このうち死者は105名）をのこしニパウイルス脳炎の流行は終息した。また隣国のシンガポールではマレーシアでのニパウイルスの流行中にマレーシアから輸

入したブタを解体した屠殺場の労働者11名が感染し1名の死亡者が発生した。

II 病原体と感染経路

ニパウイルスは分離された当初から電子顕微鏡解析(図1)によりパラミクソウイルスであることがわかっていたが、ヘンドラウイルスに対する抗体と強い交叉をすることからヘンドラ様ウイルス(Hendra-like virus)と呼ばれた。その後遺伝子の全塩基配列(18246塩基からなる)が解読され、ヘンドラウイルスとともにパラミクソウイルス科の新しい属(ヘニパウイルス属, Henipaviruses)に分類されることとなった²⁾。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性と高い増殖性を示しウイルス分離は比較的容易である。自然界でのウイルス保有動物が調査されそれはオオコウモリであることも分かった。マレー半島と周辺諸島に生息するPteropid種のコウモリ5種からウイルス抗体が検出されている。またそのうちシマオオコウモリ(P. hypomelanus)の尿とコウモリが食べ残した果実からは生きたニパウイルスも分離されている(図2)。一方、1998年のニパウイルスの流行中にはイヌ、ネコ、ウマ、ヤギからも抗体が検出されたが、コウモリ以外の自然界の動物からは1例も抗体が検出されなかった。ニパウイルスに感染したこれらの動物もブタからたまたま感染したものと考えられている。いまでは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。このことは感染者の70%がブタと頻りに接触する養豚業の労働者であったことから伺える。感染ブタの気道分泌液、血液、尿には高濃度のウイルスが存在する。近年、自然宿主(オオコウモリ)の生息している地域の住民の抗体検査も実施されたが、陽性者は発見されていない。このことから、感染コウモリからヒトが直接感染することはほとんど無いと考えられている。

ヒトの感染においても気道分泌液、血液、尿中にウイルスが排泄されていたことが流行の後期に明らかにされたが、ニパウイルス脳炎患者と接触のあった医療関係者のあいだでの患者発生は、流行の初期段階から皆無であった。ニパウイルス脳

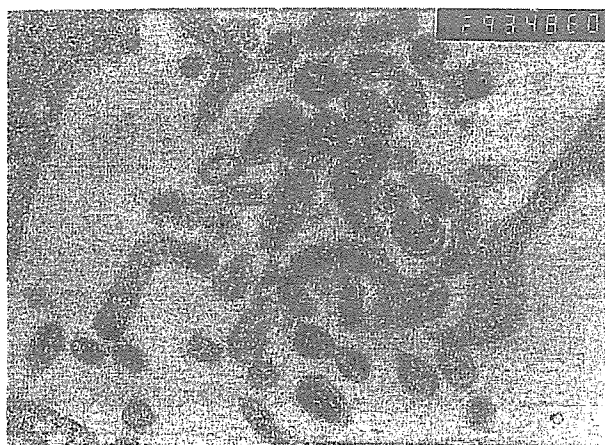


図1 ニパウイルスの電子顕微鏡写真
 (長崎大学熱帯医学研究所, 一ノ瀬豊氏撮影)

ニパウイルスを感染させたBHK細胞。感染細胞から150nm～300nmの不定形粒子が多数排出されているのが観察される。

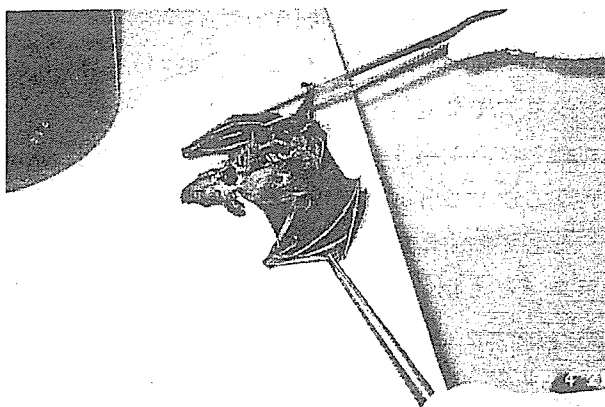


図2 ニパウイルスの自然界での宿主であるフルーツバット
 同様のコウモリはアジア一帯に生息する。

炎患者をみつかった医療関係者の抗体検査も後日実施されたが、1名の看護師が陽性をしめしたのみであった。これらの事実から、ニパウイルスはブタからブタへは効率よく感染するが、ヒトにおけるニパウイルス感染ではヒトからヒトへの感染は不顕性感染をふくめて極めてまれであるとされている。

Ⅲ 臨床症状と遷延感染

潜伏期は4日～14日で、突然の発熱、中枢神経症状で発症する。しかし一部の患者(10%以内)では最長2カ月の潜伏期ののち発症した例も報告されている。不顕性感染率は8～15%であり、極めて高い発症率をしめしている。シンガポールのニパウイルス感染患者では呼吸器症状をしめした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%以上の患者で意識レベルの低下、ミオクローヌス、筋力低下、反射喪失、高血圧、頻脈などの症状をしめした。死亡率は40%に達し、とくに高齢者、糖尿病患者は予後が悪い。回復する場合は3日～14日で軽快するが、回復したもののうち75%は後遺症なく回復するが、25%には神経・精神障害が残った。全経過をとおして意識レベルの低下がない症例ではほぼ全例が平均2週間で完全に回復した。しかし意識レベルの低下を認めた症例では完全に回復したものはわずかに15%であった。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るが、50%程度の患者で血小板減少、白血球減少や肝機能値に軽度の上昇がみられた。経過中の合併症として、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。

ニパウイルス急性脳炎を発症し回復した患者のうち7.5%が2年以内(平均8.5カ月)に脳炎の再発を経験している。さらに再発例のうち25%が2度目の再発がみられている。また不顕性感染者のうち3.7%のヒトも遅発性の発症を経験している。第6回アジア太平洋医科ウイルス学会議(2003年12月、クアラルンプール)でTanらは回復後3年を経過した患者の再発例を報告している³⁾。これらの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。ヘンドラウイルスの感染でも感染後13カ月目で発症した例が報告されており遷延感染はヘニパウイルス感染に特徴的である。

Ⅳ 動物とブタでの症状

ヘンドラウイルス、ニパウイルス双方とも自然宿主であるコウモリでの感染ではなんら病的症状を示さない。

ニパウイルスのブタにおける感染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を呈する。ブタにおいては罹患率は高いが死亡率は低かったと発表されている。病理学的には肺と横隔膜に硬変と腎臓にうっ血が認められ一方、消化管や脳組織は正常である。流行のあった養豚場では90%以上のブタが抗体陽性であったと報告されており、ブタからブタへはウイルスは効率よく感染するものと考えられる。ブタでは気道分泌液、血液、尿へ多量のウイルスの排出が確認されている。またその他の動物もニパウイルスに感受性があり、流行地域では、犬(50%以上)、ネコ(23匹中1匹)、馬(47頭中2頭)に抗体陽性例があったと報告された。

Ⅴ 診断と治療

MRIでは脳白質に多数の直径2～7mmの円形の障害部位が認められる。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つづく塞栓によって発生すると説明されている。このMRI所見は不顕性感染でも見られることがある。ただし、再発例や潜伏期の長い例ではこのような所見はない。脳波検査では異常を認めることがあるが、特徴的な所見はない。胸部X線検査ではマレーシアで6～11%、シンガポールでは80%の患者で異常所見を認めている。シンガポールでは呼吸器症状をともなった感染が報告されており、臨床所見と一致する検査所見であるが、なぜシンガポールでのニパウイルス感染で呼吸器症状が強いのかは不明である。

確定診断にはウイルス学的あるいは免疫学的な実験室診断が必須であり、ELISA(enzyme-linked

特集◎ 増加する人獣共通感染症と対策～日本は大丈夫か～
 immunosorbent assay) 法や蛍光染色法, あるいはウイルス中和抗体検出により血液や髄液中のニパウイルス特異的抗体を証明すること, あるいは, 血液, 尿, 髄液からウイルスを分離するか RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction) 法によりウイルス遺伝子を検出することが必要である。髄液からウイルスが分離された症例では極めて予後が悪い。

治療については特異的な治療法は無く, 対症療法を実施する。しかし流行の後期に実施された抗ウイルス薬のリバビリンを投与した臨床試験例では対照群と比較して救命率が向上したとの報告もある⁴⁾。治癒した後も前述したように脳炎を再発する遷延感染例があり長期のフォローアップが必要である。

VI おわりに

ヒトのニパウイルス感染では感染源となるのは今のところ感染したブタのみであり, 自然宿主であるオオコウモリからの直接感染はないようである。したがって, 今回のニパウイルス脳炎の流行はニパウイルス保有動物が多数生息するジャングルの近くに, 人為的に大規模な養豚施設を作った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。マレーシアのその後の経過をみるかぎりこのようなニパウイルス脳炎の流行が今後頻発すると

は思えないが, 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ウモリに感染していることを報告している⁵⁾。アジアにはニパウイルスに近縁の, しかし未知のヘニパウイルスがまだまだ数多く, 生息していると考えられる。今後とも開発や, 旅行者の増加によりヘニパウイルスを含む未知のウイルスによる感染症が発生する可能性があり, 国際協力による緊急時の病原体同定と対応の枠組み作りが重要と考えられる。

文 献

- 1) Chua KB : Nipah virus outbreak in Malaysia. *J Clin Virol* 26 : 265-275, 2003
- 2) Harcourt BH, et al. : Molecular characterization of Nipah virus, a newly emergent paramyxovirus. *Virology* 271 : 334-349, 2000
- 3) Tan CT : 6th Asia-Pacific Congress of Medical Virology, Kuala Lumpur, Malaysia, December, 2003, p8-10
- 4) Chong HT, et al. : Treatment of acute Nipah encephalitis with ribavirin. *Ann Neurol* 6 : 7-11, 2001
- 5) Olson JG, et al. : Antibodies to Nipah-like virus in Bats (*Preropus lylei*), Cambodia. *Emerging Infectious Diseases* 8 : 987-988, 2003



西ナイル熱

West Nile fever

特集

森田 公一
MORITA Kouichi

ワクチン

Key words 西ナイル熱 ウエストナイルウイルス フラビウイルスワクチン 新興感染症

西ナイル熱(ウエストナイル熱)は、西ナイルウイルス(ウエストナイルウイルス)感染による全身性の急性発熱疾患であるが、ときにウイルスが中枢神経系に侵入・増殖して致死的な脳髄膜炎を引き起こす。このウイルスは蚊によって媒介され、本来はアフリカ、中近東、西アジアとヨーロッパの一部など旧大陸の熱帯・温帯地域に生息していた(図1)。しかし1999年の夏、西ナイルウイルスは米国のニューヨークに侵入し土着してその後、継続的に拡大し、2003年末までに1万4千人を超える感染者が発生し公衆衛生上の重大な問題となっている(表1)。さらに米国に侵入したウイルスは感染者の30%で神経症状を示しており特に毒性のつよい株であると考えられる。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。そして、本年(平成16年)の夏以降は日本を含むアジア諸国への伝播も危惧される状況である。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ている。

I. ウイルス研究の歴史とワクチンが開発されなかった理由

西ナイルウイルスは1937年、アフリカのウガンダで初めて発見された。当時、ウガンダの首都エンテベにはロックフェラー財団の黄熱病研究所がありアメリカ人のウイルス学者達が活発に調査研究活動に従事していた。彼らは発熱症状を呈した現地女性の血清をマウスの脳に接種するという方

長崎大学熱帯医学研究所病原体解析部門 教授

法でこのウイルスを分離した。この女性の住居は West Nile 地区と呼ばれる所であったために、分離されたウイルスには West Nile virus という名が与えられた¹⁾。しかし、このように古い歴史を持つ西ナイルウイルスに対してワクチンが作ら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、古典的西ナイル熱流行地でのヒトでの感染では米国での状況とは異なり、まさに「西ナイル熱」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る。さらに西ナイル熱の大きな流行が継続的

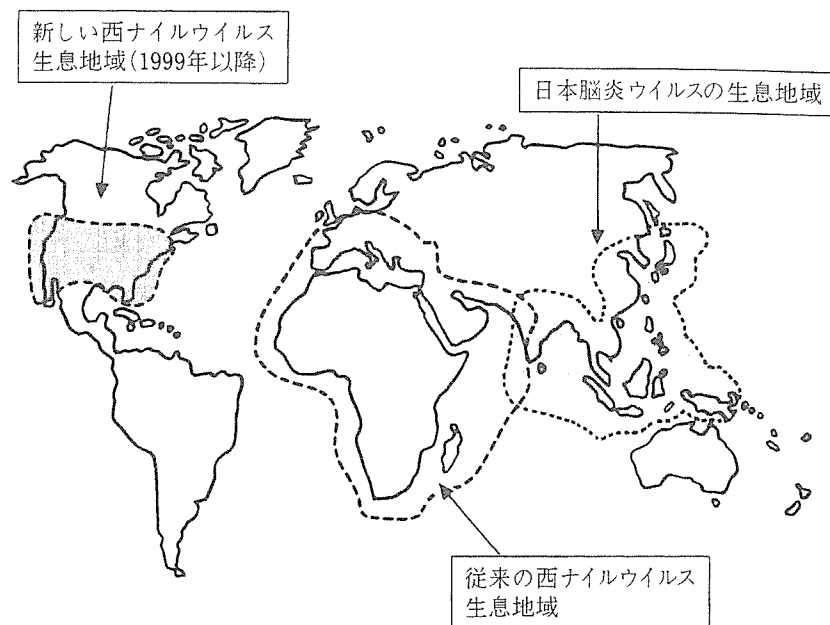


図1 西ナイルウイルスの生息地域
従来、旧大陸に生息していた西ナイルウイルスは1999年の夏、米国のニューヨーク市に侵入し2003年の末にはカリフォルニア州に達した。

表1 米国での西ナイル熱患者数(死亡者)の推移
中東地域の西ナイルウイルスが1999年、米国に侵入し2002年、2003年にはヒトでの感染者が激増した。

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 9,858名(262名死亡)

に発生することが無かったこと、流行地域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感心が低かったこともその理由の一つと考えられる。

II. ウイルス粒子と遺伝子の構造

西ナイルウイルスは日本脳炎と同じフラビウイルス属に分類されるウイルスである。ウイルス粒子の構造は図2に示すように一本の(+)鎖RNAのウイルス遺伝子にコア蛋白(C蛋白)が結合した球状の構造物をさらに脂質の2重膜が包む構造をしている。この脂質の膜には多数のエンベロープ蛋白(E蛋白)とメンブレン蛋白(M蛋白)の2種

類の蛋白質が突き刺さっている。ウイルス粒子の表面に露出しているのはE蛋白のみであり、このE蛋白に対する抗体がウイルスを不活化する働きがある。ウイルス遺伝子RNAの5'末端にこれらのウイルス構造蛋白質がコードされており続いて7つの非構造蛋白質(NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5)がコードされている(図2)。

III. 日本脳炎ウイルスとの交差免疫について

西ナイルウイルスは発見された当初から日本脳炎と高い交差免疫反応のあることが示されている¹⁾。また、Goverdhanらは日本脳炎ウイルスで免疫したチンパンジーに西ナイルウイルスを接種したところ脳炎の発症が見られなかったと報告した²⁾。これらのことから特に日本人にとっては日本脳炎ウイルスに対する免疫が西ナイルウイルス感染防御にどの程度役立つのか興味のあるところであった。近年、高崎らは日本脳炎ワクチンで免疫したマウスを用いて西ナイルウイルス(g2266株)に対する交差防御の程度を評価している³⁾

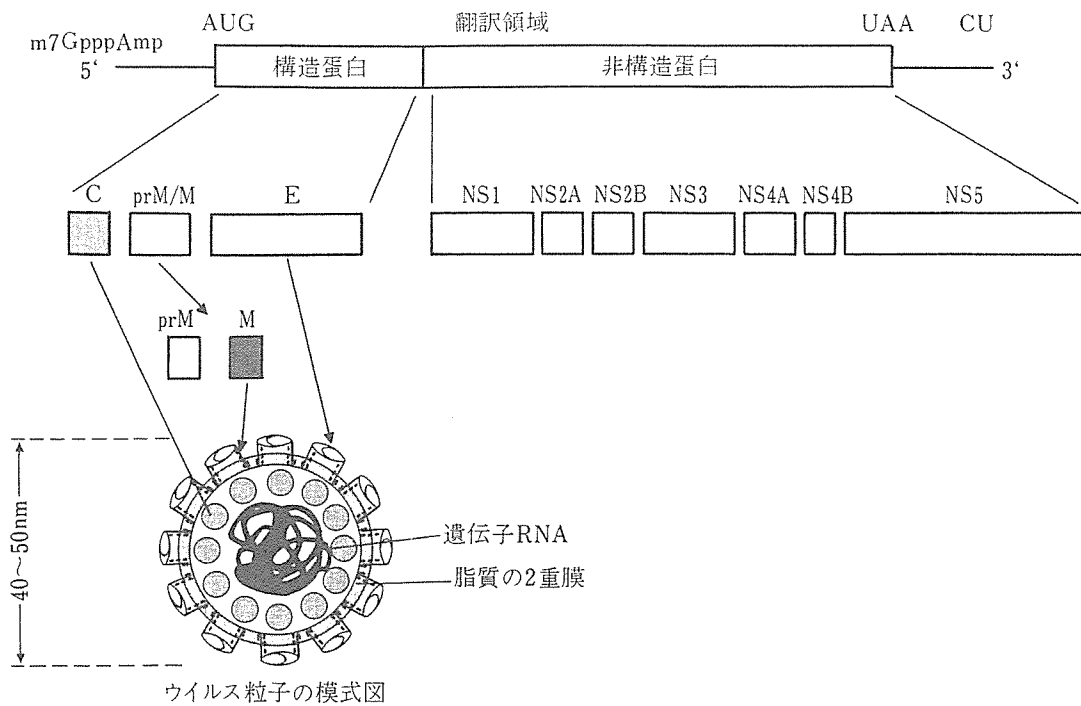


図2 西ナイルウイルス粒子と遺伝子の構造
ウイルス粒子は直径40～50nmの球形であり、ウイルス表面に露出しているのはE蛋白質のみである。

表2 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、西ナイルウイルスを中和する抗体は検出できなかった。

日脳ワクチン 接種者 ID	中和抗体価	
	日本脳炎ウイルス	西ナイルウイルス
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より改変)

これによると、マウスに高濃度のワクチン(ヒトに換算して通常の一接種量の10～20倍となる抗原量)を接種した場合、西ナイルウイルスに対する部分的防御が認められるが完全な防御効果は得られなかったと報告している。さらに Kanesa-Thanan らは日本脳炎ワクチンを接種したヒトの血清中の西ナイルウイルス(New York crow 394-99株)中和抗体価を測定した結果、西ナイルウイルス特異的中和抗体の産生は見られなかったと報告した(表2)⁴⁾。これらの事実から西ナイル

熱感染防御にはウイルス学的には近縁であっても日本脳炎ワクチンは有効ではなく、西ナイル熱ワクチンの実用化が望まれているのである。

IV. ワクチン開発の現状

現在米国の研究機関は西ナイルワクチンの開発を急いでいるが、そのなかで最も力を入れているのは遺伝子工学的手法で作製したキメラウイルスを用いる生ワクチンである。特に Monath らのグループは同じくフラビウイルスである黄熱ワクチン株(17D)の遺伝子RNAのPrM-E蛋白質の遺伝子部分(図2参照)を西ナイルウイルスのそれと入れ換えたキメラウイルスを作製し、生ワクチンとして利用するために動物での安全性、抗体産生能を検証し、ワクチン接種動物での西ナイルウイルス攻撃実験、蚊への感染性に関する試験を実施している。このキメラウイルスはヒトに接種した場合、病原性が無いという17D株本来の性質を継承し、しかもウイルス防御の抗体を引き出すE蛋白質は西ナイルウイルスのものであることから西

試作西ナイル熱ワクチン

日本脳炎ワクチン

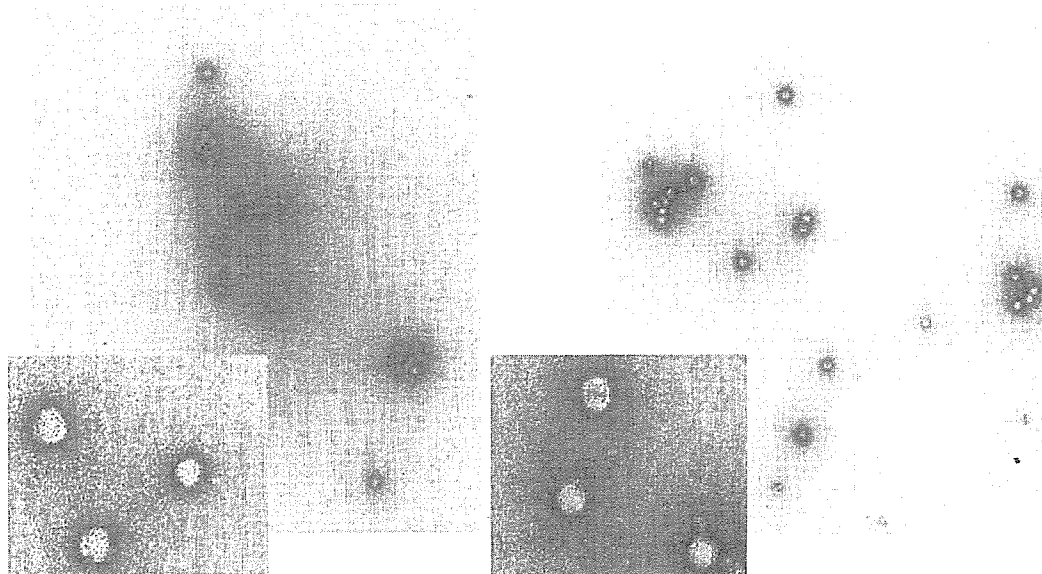


図3 不活化ワクチンのウイルス粒子電子顕微鏡写真(財)阪大微生物病研究会撮影)
試作された不活化西ナイル熱ワクチンには直径50nmの球状のウイルス粒子が見られる。不純物の混入は観察されず、他の生化学的検査においても臨床的に用いるために十分な純度が確認されている。

ナイル熱の生ワクチンとなることが期待されている^{5)~7)}。報告された限りにおいてはこのキメラウイルス生ワクチンは良好な免疫誘導能がえられており、蚊における感染性も低い。そのほか、米国ではデングウイルスやダニ媒介性脳炎ウイルスに西ナイルウイルスの PrM-E 遺伝子を組み換えたキメラウイルスも生ワクチン候補として作製されている⁸⁾。

今ひとつのワクチン候補として不活化ワクチンがある。西ナイルウイルスと近縁の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。そしてその有効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。西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西ナイルウイルス(ニューヨーク株)を組織培養技術を用いての大量培養することに成功し、日本脳炎ワクチンと同じ方法を用いて不活化

ワクチンの試作を行った(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いる(発表準備中)。このほかDNAワクチン⁹⁾、RNAワクチンなど¹⁰⁾の可能性も考えられているが、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。

おわりに

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ににより再びウイルスが強毒化する可能性があり実用化には長期の安全性試験が必要である。Monathらもキメラワクチンをまず動物用として利用することを考えているようである。一方、生ワクチンの利点是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。これらのことより米国にとっては無論、日本にとっても実用化が短時間で

完了し、より安全である不活化ワクチンの開発がまず必要である。しかし、米国で流行している強毒な西ナイルウイルスがアジアなどの開発途上国へ侵入した場合を想定すると、より安価で効果の長い生ワクチンも将来的には必要であり、その実用化に向けた開発研究も重要である。

昨年末、西ナイルウイルスはついにカリフォル

ニア州に侵入したことが確認され、おそらく本年7月以降多数の患者発生をみるだろう。このような状況のもと日本やアジアへの西ナイルウイルス伝播の可能性はさらに高くなったと考えられる。

1日も早い西ナイル熱ワクチンの実用化はわが国にとっても急務である。

文 献

- 1) Smithburn KC, Hughes TP, Burke AW, et al : 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, et al : Two-way cross-protection between West Nile and Japanese encephalitis viruses in bonnet macaques. *Acta virol* 36 : 277-283, 1992.
- 3) Takasaki T, Yabe S, Nerome R, et al : 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, et al : 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Johnson BW, Chambers TV, Crabtree MB, et al : Growth characteristics of the veterinary vaccine candidate ChimeriVax™ - West Nile (WN) virus in *Aedes* and *Culex* mosquitoes. *Medical and Veterinary Entomology* 17 : 235-243, 2003.
- 8) Pletnev AG, Claire MS, Elkins R, et al : Molecularly engineered live-attenuated chimeric West Nile/dengue virus vaccines protect rhesus monkeys from West Nile virus. *Virology* 314 : 190-195, 2003.
- 9) Turell MJ, Bunning M, Ludwig GV, et al : DNA vaccine for West Nile virus infection in Fish Crows (*Corvus ossifragus*). *Emerging Infectious Diseases* 9 : 1077-1081, 2003.
- 10) Kofler RM, Aberle JH, Aberle SW, et al : Mimicking live flavivirus immunization with a noninfectious RNA vaccine. *PNAS* 101 : 1951-1956, 2004.

「西ナイルウイルス感染症」

森田 公一 長崎大学 熱帯医学研究所病原体解析部門

はじめに

西ナイルウイルス (West Nile virus: ウェストナイルウイルス) 研究の歴史は古く, その発見は1937年にさかのぼる. 日本脳炎ウイルスの発見からわずか2年後のことである. 当時, アフリカのウガンダの首都エンテベにはロックフェラー財団の建てた黄熱病研究所があった. このウイルスはそこで黄熱病の研究をしていたアメリカ人研究者達により, 発熱症状を呈した現地女性の血清をマウスの脳に接種するという方法で分離された. この女性はウガンダ領域内のナイル川源流が流れる West Nile 地域に居住していたため, 分離されたウイルスには West Nile virus という名が与えられた. この発見は1940年に米国熱帯医学会雑誌に神経病原性を持つ新種ウイルスの発見として報告されている.¹⁾ もっとも, この論文で報告された神経病原性はあくまでも実験動物での症状であり, ヒトにおける病原性ではない. くだんの女性は軽度の発熱以外の症状は無かったらしく, その後しばらく行方不明となる. ウイルスを分離したことで研究者達は女性の回復期血清が欲しくて手を尽くして探したのちやっとな彼女を発見し血液を採取して, 回復期血清で処理したウイルスがマウスに感染しないことを証明した. さらにこの研究者たちは日本から日本脳炎ウイルスを取り寄せて西ナイルウイルスとの交叉中和試験をおこない, 西ナイルウイルスは黄熱ウイルスよりも日本脳炎ウイルスに近縁のウイルスであること

まで結論している. この西ナイルウイルスが1999年に米国に侵入し現在北米全域に拡大しつつあり, すでに多くの人的被害が発生しており, このままではわが国への伝播に関しても予断を許さない状況である.

ウイルスの分布

西ナイルウイルスはフラビウイルス科に属する1本の(+)鎖RNAを遺伝子とするエンベロープをもつウイルスで, 直径が約50nmの球状構造をしている. (図1) このウイルスは古くから日本脳炎ウイルスに近縁であることが免疫学的手法により示されており, 他にクンジンウイルス, マレー渓谷脳炎ウイルス, セントルイス脳炎ウイルスとともに日本脳炎ウイルスグループとして分類されていた. この分類は1980年代にこれらのウイルスの遺伝子塩基配列が解明されてのち系統樹解析でも正しいことが確認されている. これらの日本脳炎ウイルスグループの5つのウイルスは図2に示した様に比較的確かな境界で分けられた地域に生息していた. たとえば西ナイルウイルスはアフリカ, 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, いわゆる旧大陸にひろく分布していた. フラビウイルスの研究者はこの現象を日本脳炎ウイルスグループのウイルスが「棲み分け」しているものと考えていた. たとえば, 東南アジアや東アジアなどの日本脳炎ウイルスの縄張りでは, そこで生息するウイルスに感受性のある動物が日本脳炎ウイルスで免

West Nile virus infection

Kouichi MORITA, Department of Virology, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University

別刷請求先: 森田公一 〒852-8523 長崎市坂本町1-12-4 長崎大学 熱帯医学研究所病原体解析部門

Tel : 095-849-7827 FAX : 095-849-7830 e-mail : moritak@net.nagasaki-u.ac.jp

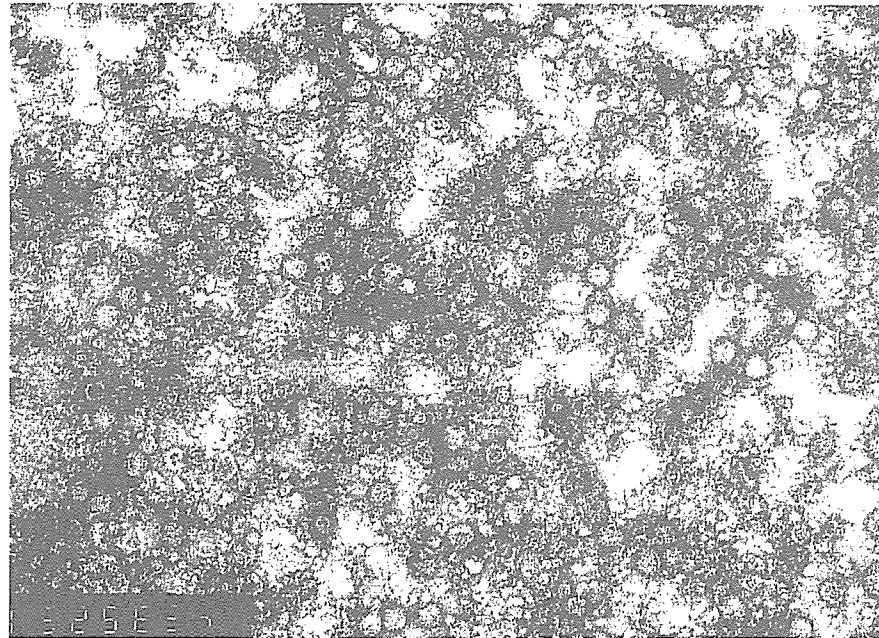


図1 西ナイルウイルスの電子顕微鏡写真

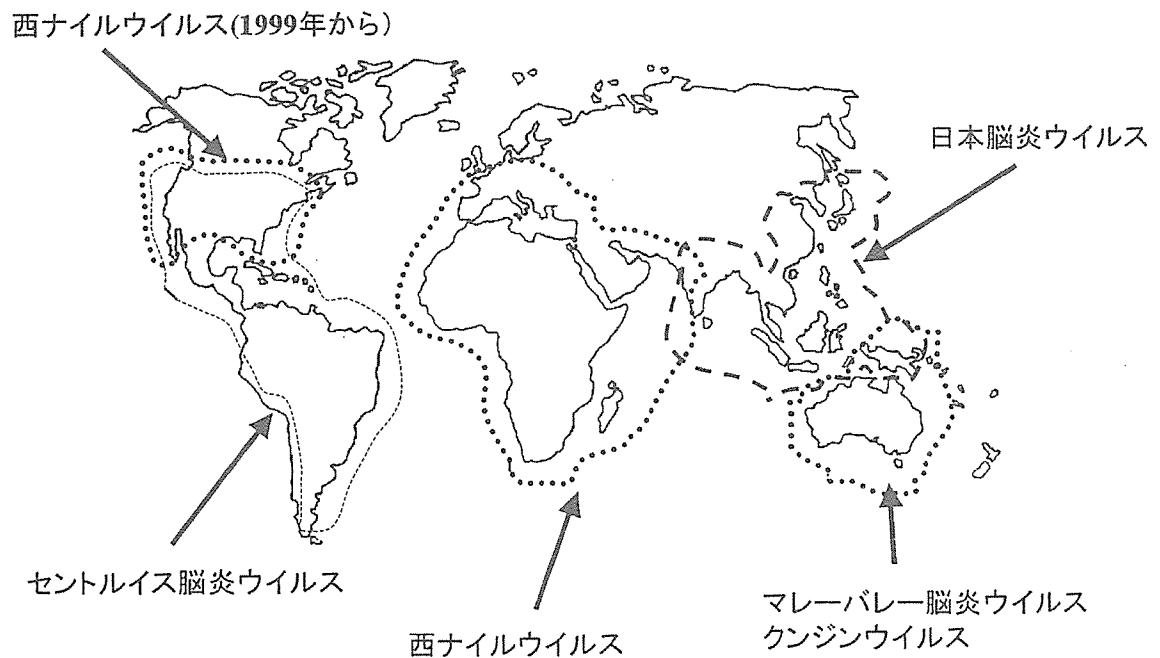


図2 西ナイルウイルスの分布地図

疫されており、他のウイルスが侵入しても交叉中和により効率良く拡大出来ないのではないかと推測していたわけである。しかし後述するように1999年、西ナイルウイルスがアメリカ大陸に侵入し土着してしまったことから、この棲み分け理論は再考を迫られている。

ウイルスの生態

西ナイルウイルスはアルボウイルス（節足動物媒介性ウイルス）であり多くの種類の蚊に感染することが確認されている。現在までに実に40種²⁾をこえた蚊からウイルスが分離され、さらに驚くべき事に数種類のダニからもウイルス

が分離されている。また、自然界のウイルス増幅動物としては鳥が重要である。ウイルス感染蚊に吸血された鳥は数日の潜伏期を経て1～2週間のウイルス血症を起こすのでこの期間に他の蚊がこの鳥を吸血することで蚊にウイルスが伝達される。このように、西ナイルウイルスは鳥と蚊との間での感染サイクル（感染環）により自然界の中で種を維持し勢力を拡大してゆく。日本脳炎ウイルスでは主たる感染サイクルが水田で繁殖するコガタアカイエカとブタとの間で保たれており、都市部で日本脳炎患者が多数発生することはないが、西ナイルウイルスの場合には都会でもよく見かけるアカイエカなどの蚊とカラスやスズメなどの野鳥との間で感染サイクルが出来上がる。したがってニューヨークなどの都市でも西ナイル熱の流行が発生することになる。さらに鳥は渡りなどによりウイルスを持ったまま長距離を飛行して広い地域にウイルスを運ぶ運び屋でもある。米国での急速な西ナイルウイルス感染の拡大はこの様なウイルスの生態学的特長によっていると考えられる。

病原性と実験室診断

西ナイルウイルス感染による症状は実に多彩である。日本脳炎様の中枢神経障害からデング熱様の皮疹をともなう発熱疾患、中央アフリカ共和国での流行では黄熱様の黄疸をともなう肝炎症状まで記録されている。一般的には、西ナイルウイルスに感染した場合、約80%の感染者は不顕性に経過すると見積もられており、アフリカや西アジアの西ナイルウイルス常在地域では、残りの20%も多くは自然治癒する発熱性の急性ウイルス感染症である。軽症例では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週間以内に回復する。約半数の症例（米国では約20%）でデング様の皮疹が発熱の中期から胸、背、上肢にみられ1週間ほど持続する。回復後はウイルスは完全に体内から消失し、また終生免疫が得られるので再びこのウイルスに感染することはほとんどない。高齢者では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る。しかし米国での流行

では重症の脳炎・髄膜炎の発症率は患者全体の30%となっており、他の地域と比較し極めて高く、異質である。おそらく米国に侵入した西ナイルウイルスは神経向性のつよい株であったと考えられる。また米国での流行では患者の40%程度でみられる四肢の筋力の低下（力が入らない）が特徴的であるとする報告もある。

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、などが見られるが、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は発症初期には血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が可能である。エジプトで発生した西ナイル熱の流行では有熱期の38%（第1病日では77%）の症例で末梢血液からのウイルス分離が陽性であったと報告されている。²⁾ 脳炎や髄膜炎を発症した場合は髄液からもウイルス検出が可能である。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)を用いた単一温度で実施できる簡便な西ナイルウイルス遺伝子検出法も開発され³⁾、PCRよりも約10倍高い感度での遺伝子検出が可能となっている。（図3）急性期を過ぎたあとに実施する実験室診断である抗体検査としては、ELISA法やHI法によるウイルス特異的IgG、IgM抗体検査がある。残念ながらこれらの西ナイルウイルス特異的な検査をわが国で商業的に提供している機関はない。しかし、西ナイルウイルスに対するIgG抗体は日本脳炎ウイルスと強い交叉反応を示すので、わが国で西ナイル熱・脳炎の擬似患者が発生した場合には日本脳炎に対するHI抗体検査を実施することで感染の可能性の有無が判定できる。これに関しては、Takasuらのパキスタンにおける優れた研究がある。⁴⁾ そのあとで、日本脳炎であるか西ナイル熱・脳炎であるかの鑑別をウイルス特異的なIgM検査で判定することが可能である。ただし発症後5日以降でなければ十分なウイルス特異的抗体価の上昇は証明できないので、確定診断のための抗体検査は発症後7日以降の患者血清を用いて行うのが安全である。血清診断、ウイルス学的診断のための検査は日本においては厚生労働省国立感染症研究所、長崎

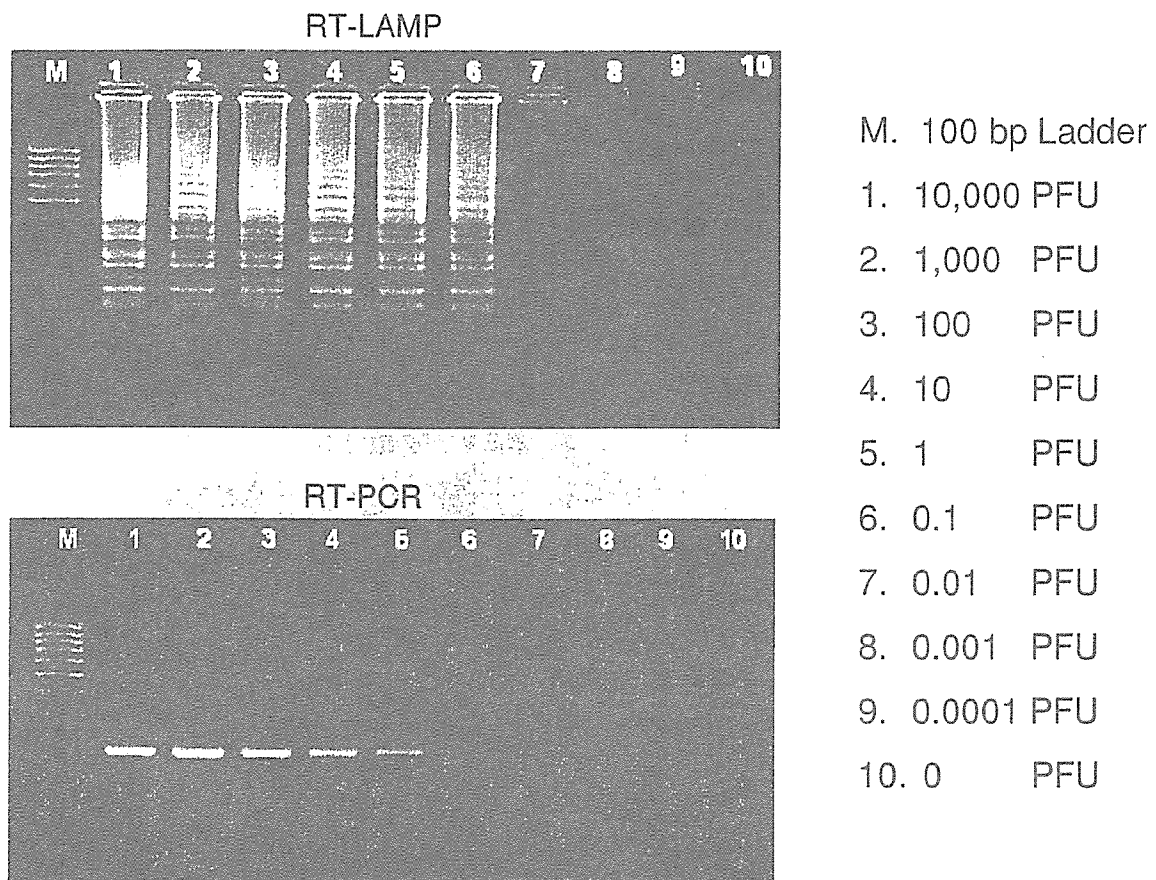


図3 RT-LAMP法とRT-PCR法の感度比較

大学熱帯医学研究所やその他数箇所の研究機関で可能である。

米国への侵入と拡大

1999年の夏の終わりに米国のニューヨーク市でセントルイス脳炎が集団発生しているというニュースが流れた。セントルイス脳炎ウイルスは先に述べたように日本脳炎ウイルスグループのフラビウイルスであり、南北アメリカ大陸に昔から土着しているウイルスである。患者の抗体検査によりセントルイス脳炎ウイルスに強い反応が出たのであるが、検査を行ったCDCの研究者もまさかそれが西ナイルウイルスに対する抗体の交叉反応であるとは夢にも思わなかっただろう。ほどなく死亡した患者や鳥からウイルスが分離され、これが西ナイルウイルスのアウトブレイクであることが明らかとなり、ウイルスの遺伝子解析から中東付近で生息していた西ナイルウイルスが米国に持ちこまれたものであることが分かった。⁵⁾ その後この西ナイルウ

イルスは周辺の4つの州に拡大し62名の感染者が発生したが、冬の到来とともに流行は一旦終息した。しかし翌2000年1月にはニューヨーク市の下水の側溝で越冬している蚊から西ナイルウイルスが分離された。そして恐れられていた様に、ウイルスは春になると再び野鳥で流行を開始して、2000年には12州、2001年は26州に勢力を拡大し完全に新大陸に土着した。しかし2000年、2001年の流行では患者数は比較的少なく、それぞれ10数名から40数名で推移した。2002年の夏は、ウイルス流行地域は40州にのぼり、3,878名の感染者が発生、その内246名死亡という大流行となった⁶⁾(この数はその後の調査で感染者4,156名、内284名死亡と修正されている)。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も発生し一般医療にも影響を及ぼした。また家畜などの動物の被害も甚大であり、馬などを中心に感染が確認された動物だけで1万4千頭を越えた。そして2003年は46州、感染者9,377例、内

死亡が244名となっている。(表1)

表1 米国におけるウエストナイルウイルス感染者数の推移

米国におけるウエストナイルウイルスの流行地域の拡大

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	45州	感染者 9,377名(244名死亡)

米国に侵入した西ナイルウイルスの特徴の1つは従来の流行地域より高い率で髄膜炎、脳炎の患者が発生している事である。2003年の臨床データでも9,377例の感染者のなかで実に2,768名(30%)が重症の髄膜炎・脳炎を発症している。また、ウイルスに感染した鳥がかなりの数、脳炎で死んでいる、即ち鳥での病原性が強い事も特徴的である。アフリカや中東の西ナイルウイルスが従来から流行している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の報告はない。1999年のニューヨークでの最初の流行においても、ヒトでの患者発生の前に数千羽単位でカラスなどの野鳥が死んでいたのが報告されている。これらの事実から米国に侵入した西ナイルウイルスは中枢神経親和性の強い株である可能性が高い。

日本への侵入の可能性

1999年にニューヨークに侵入したウイルスは4年の月日をかけて2002年にロッキー山脈の麓まで達した。そして2003年にはロッキー山脈を迂回する形で、カリフォルニアに到達し、蚊、鳥、馬、ヒトでウイルス感染が確認された。米国西海岸から日本へは多数の航空機、船舶の往来があり、鳥の渡りも頻繁である。米国で猛威をふるう西ナイルウイルスが日本にもたらされる可能性は2004年の春以後、急速に高くなると予想される。一方日本においては、夏季にウイ

ルスが到達した場合、急速に拡大・土着する要素は揃っている。即ち、アカイエカをはじめとする媒介蚊とウイルス増幅動物であるカラスなどの野鳥の存在は都会でも地方でも米国と同様である。しかも、西ナイルウイルスが生存により適している香港・台湾や中国南部を経由して日本に持ち込まれる可能性すらある。

これに関して近年、馬らは⁷⁾日本における日本脳炎ウイルスの分子疫学解析を行い極めて興味深い結果を発表している。即ち1993年以後、それまで日本に土着して生息していた遺伝子型3型の日本脳炎ウイルスが消えて、それまで東南アジアに生息していた1型ウイルスに置き換わっていたのである。その後、我々の研究でもかつては日本と同様に3型ウイルスが生息していたベトナムにおいて日本の1型ウイルスと極めて近縁の1型ウイルスに置き換わっている現象を観察しており⁸⁾、このウイルスの置き換わりが東アジア一帯で起こっている可能性を示唆している。おそらく、渡り鳥などにより1型ウイルスが海を越えて運ばれたものと推測される。もし、米国の西ナイルウイルスがアジアに侵入した場合、あるいはパキスタンやインド西部に生息する西ナイルウイルスが東南アジアに侵入した場合には、極めて速やかに日本本土まで到達する可能性が高いと思われる。

現在、政府は西ナイル熱(ウエストナイル熱)を4類感染症に指定して、港湾、空港における蚊・鳥を含む検疫も強化しており、ウイルスの侵入が水際で防止される事が望まれる。しかし、1匹の感染蚊や鳥の侵入も阻止するのは極めて困難であろうと危惧されるのである。

おわりに

今のところ、西ナイルウイルスが日本に侵入した形跡はない。しかし一旦侵入してしまえば、有効な抗ウイルス薬はまだ開発されていないので、米国と同様の深刻な健康被害が発生することが予測される。我々の暫定的な研究では日本脳炎に対する基礎免疫は西ナイルウイルス感染防御に有効とは言い難く、日本脳炎ワクチンを接種したマウスもニューヨーク株で攻撃した場合には殆ど発症して死亡している。今後、臨床、基礎研究、保健行政、獣医学領域、鳥学などの

各分野においてウイルスの侵入を早期に検知するための領域を越えた情報交換や研究協力を行い、侵入した場合にそなえた媒介蚊対策について市民の啓蒙活動などを強化する必要がある。またワクチン・治療薬開発などの研究も加速させる事が急務であると思われる。

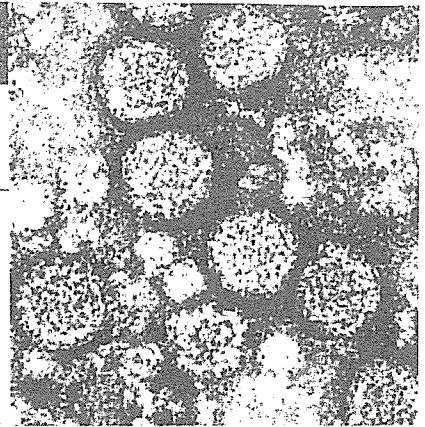
謝 辞

第44回臨床ウイルス学会におきまして、西ナイルウイルス感染症のシンポジストという名誉を頂きました会長の榮鶴義人博士に深く御礼申し上げます。本文はシンポジウムの講演内容にその後数ヶ月間に発表されたデータを加筆しています。

文 献

- 1) Smithburn K C, Hughes TP, Burke AW, and Paul JH : A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. *Am J Trop Med V* 20 : 471-492. 1940
- 2) Monath TP, Heinz FX : Flaviviruses. *In* : Fields Virology Third Edition. Philadelphia : Lippincott-Raven Publishers, 1996, pp. 961-1034
- 3) Parida M, Posadas M, Inoue S, Hasebe F, Morita K : Real-time reverse transcription loop mediated isothermal amplification for rapid detection of West Nile virus. *J Clin Microbiol* 42 : 257-263, 2004
- 4) Ishii K, Hikiji K, Tsukidate Y, Kono R, Hashimoto N, Takashima I, Sugamata M, Ahmed A, Takasu T : Etiological diagnosis of acute encephalitis in Karachi from 1983 to 1985. in *Encephalitis, mosquitoes and a virus in Karachi*. Edited by Takasu T, 1987, pp. 89-120
- 5) Lanciotti RS, Roehrig JT, Deubel V, Smith J, Parker M, Steele K, Crise B, Volpe KE, Crabtree MB, Scherret JH, Hall RA, Mackenzie JS, Cropp CB, Panigrahy B, Ostlund E, Schmitt B, Malkinson M, Banet C, Weissman J, Komar N, Savage HM, Stone W, Mc Namara T, Gubler DJ : Origin of the West Nile virus responsible for an outbreak of encephalitis in the Northern United States. *Science*, 286 ; 2333-2337, 1999
- 6) West Nile virus activity, *WMMR*, 51 (47) : 1072-1073, 2002
- 7) Ma SP, Yoshida Y, Makino Y, Tadano M, Ono T, Ogawa M : A major genotype of Japanese encephalitis virus currently circulating in Japan. *Am J Trop Med Hyg*, 69(2) : 151-154, 2003.
- 8) Parquet M, Cuong VD, 長谷部太, Nga PT, 馬紹平, 井上真吾, 牧野芳大, 森田公一 : Emergence of Japanese encephalitis virus genotype 1 in Vietnam. 第51回日本ウイルス学会抄録 p198, 2003.

ウエストナイル熱/ウエストナイル脳炎



ウエストナイルウイルス

感染防止対策

標準 予防策	空気 伝播	飛沫 伝播	接触 伝播
-----------	----------	----------	----------



基本データ

- 病原体
ウエストナイルウイルス West Nile virus (西ナイルウイルス)
蚊で媒介されるウイルス。自然界での宿主は鳥
- 潜伏期間
感染蚊に刺されてから3~14日
- 感染可能期間
発症後7日まで
- 感染の可能性
ヒトからヒトへの直接感染はない。針刺し事故などで感染の可能性あり
- 症状
軽症例では発熱、頭痛、筋肉痛、発疹、リンパ節腫脹、倦怠感、食欲不振など。重症例では高熱(39~40℃)を伴う脳炎、髄膜炎症状(頸部硬直、Kernig症候、筋強剛等、髄膜刺激症状)や筋力の低下。さ

- らに進行すると意識障害、痙攣、昏睡がみられついには死にいたる
- 合併症
呼吸不全に伴う細菌感染による肺炎
- 検査
一般髄液検査。MRI。特異的検査として血清および髄液中からのウイルス分離やRT-PCR検査および発症後7日以降は特異的抗体(IgG,IgM)の検出
- 治療
抗ウイルス薬はない。対症療法と合併症の予防が主体である。すなわち、気道および輸液ルートを確認し適宜、解熱剤、鎮痙剤、高浸透圧薬(グリセオール、マニトール)、ステロイドホルモンの投与を行う

感染症法

四類感染症
全数把握
医師が診断した場合に7日以内に保健所に届出

特に留意すべき事項

患者と蚊の接触を防止する措置をとる。患者の有熱期間は特に針刺し事故を含む血液の取り扱いに注意する

看護の実際

疾患の概要

ウエストナイルウイルスはフラビウイルス科に属するRNAウイルスで、蚊が媒介します。このウイルスは自然界では鳥と蚊の間で感染を繰り返して生存しているのですが、ときおりウイルスに感染した蚊に刺されて、ヒトが感染することもあります。一般的には3~14日の潜伏期間の後に全身性の発熱疾患(ウエストナイル熱)を起こします。軽症例では発熱、頭痛、筋肉痛、発疹、リンパ節腫脹、倦怠感、食欲不振などの症状がみられ、1週間以内に回復し後遺症を残すことはありません。しかしウイルスが中枢神経系に侵入して増殖し脳

炎・髄膜炎(ウエストナイル脳炎)を起こすことがあります。大で感染者の30%にこのような中枢神経系への感染がみられます。このような重症例では患者は高熱(39~40℃)を発熱しい頭痛、髄膜炎症状(頸部硬直、Kernig症候、筋強剛等、髄膜刺激症状)や筋力の低下などの症状があらわれ、らに進行すると意識障害、痙攣、昏睡に陥りついには死にたります。

ウエストナイルウイルスはアフリカや中近東、西アジアヨーロッパの一部に生息していますが、今のところ日本に入した形跡はありません。しかしこのウイルスは1999年にアメリカ大陸へ侵入し、現在急速な勢いで拡大を続けていますので、近い将来アジアの国々やわが国へ伝播する可能性があり、要注意の外来ウイルス感染症の一つです。四類感染症指定されており診断が確定した場合には届出が必要で

観察のポイント

- 重症例（脳炎）では呼吸循環状態を適切にモニターし呼吸抑制、肺炎を早期に発見することが必要です。ICUでの管理が必要となります。

看護の要点

- 患者血液の取り扱いに注意すること。針刺し事故の予防には特に留意してください。

治療

- ウエストナイルウイルスに対する抗ウイルス薬はありません。
- したがって感染の進行とともにあらわれる発熱、脳浮腫、脳圧亢進、痙攣、呼吸障害に対する対症療法と合併症の予防が主たる治療となります。すなわち、気道および輸液ルートを確認し適宜、解熱剤、鎮痙剤、高浸透圧薬（グリセオール、マニトール）、ステロイドホルモンなどの投与を行います。
- 合併症の肺炎を発症した場合には、抗菌薬による治療を開始します。

患者・家族への対応・指導

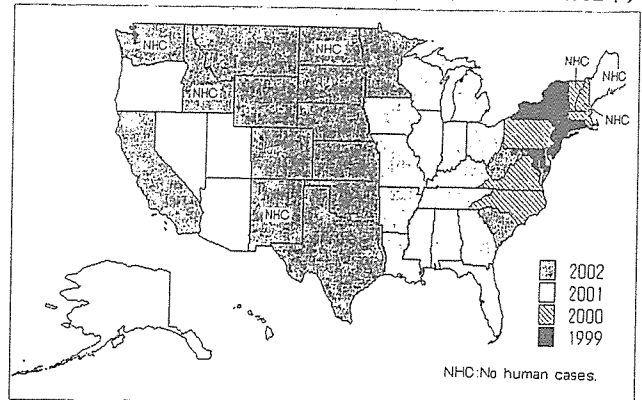
- 重症例では救命した場合でも、高度の精神・運動機能が障害される後遺症を残す可能性があることを、あらかじめ説明しておく必要があります。
- 入院前の発熱期に家庭において患者が蚊に刺されている場合は、まれですが蚊がウイルスに感染してヒトへの二次感染が発生することが考えられます。家庭においても殺虫剤による蚊の駆除を実施するよう指導します。

院内感染予防対策

- 針刺し事故などにより患者の血液に直接接すること以外、患者から直接感染することはありません。
- しかし、夏の時期に患者が発生した場合、病室にいた蚊が患者を刺してこの蚊がウイルス感染した場合には、約1週間後にウイルスを感染させる能力を得ることになります。発症後1週間は患者と蚊の接触を断つ注意が必要です。
- ウイルスにはすべての消毒薬が有効です。有熱期の患者の血液で汚染したものは消毒用エタノールや次亜塩素酸ナトリウム、界面活性剤などで直ちに消毒します。

(森田公一)

図 ウエストナイルウイルス感染例（アメリカ1999～2002年）



CDC : MMWR, Vol.51, No.50, 2002より転載

消毒・衛生管理

- 身体の清潔
特別な扱いは要しない
- 寝具・リネン類・寝衣
特別な扱いは要しない
- 食事・食器
特別な扱いは要しない
- ゴミ等
特別な扱いは要しない
- 排泄物
特別な扱いは要しない
- 便器
特別な扱いは要しない
- 病室（入院中）
特別な扱いは要しない
- 病室（退院後）
特別な扱いは要しない
- 職員の手指消毒
特別な扱いは要しない
- 診療器具・看護用具
特別な扱いは要しない

【はじめに】

ウエストナイルウイルス(West Nile virus: 西ナイルウイルス)が1999年に米国のニューヨーク市に侵入した。その後、5年が経過しこのウイルスは新大陸に確実に土着してさらに北米全域、中米、カリブ海諸国へと拡大をつづけ多くの人的被害が発生している。すでにウイルスは大陸を横断して2003年の秋には、カリフォルニア州の一部に到達し本年度(2004年)は米国西海岸地域での大流行が確実視されている。このままではわが国や東アジアへの伝播に関しても予断を許さない状況である。

1. その歴史

ウエストナイルウイルス研究の歴史は古く、その発見は1937年にまでさかのぼる。当時、アフリカのウガンダ(エンテベ)にはロックフェラー財団の建てた黄熱病研究所があった。そこで黄熱病を研究していたアメリカ人研究者達は発熱症状を呈した現地女性の血液からこのウイルスを分離し、女性の居住地(West Nile 地域)の名にちなんでWest Nile virus という名を与えた。この女性は軽度の発熱の症状しかなくその後しばらく行方不明となったがウイルスを分離したことで研究者達は手を尽くしてこの女性を探したのちやっと発見して、彼女の回復期血清にウエストナイルウイルスを中和する抗体が上昇している事を証明した。さらにウイルスをマウスに接種したところ脳炎を発症したことから研究者たちは1940年の米国熱帯医学会雑誌に神経病原性を持つ新種ウイルスの発見として報告したが、余談であるがくだんの女性は最後まで自分は何の症状もないと主張した。採血されるのが嫌であったらしい。この当時、ウガンダでは伝統医療として発熱など体調不良の治療(おまじない)として頭に鉢巻のようなものを巻く風習があった。研究者たちはこれを目印にして半強制的に住民から採血していたらしい。インフォームドコンセントという言葉が無かった時代である。ヒトにおけるウエストナイルウイルス感染の諸症状が明らかになるのはずっと後のことである。

2. ウイルスの分布(1999年以前)

ウエストナイルウイルスはフラビウイルス科に分類される1本鎖(+)RNAを遺伝子とするエンベロープをもつ球形のRNAウイルスである(図1)。フラビウイルス科にはヒトに病原性を示す多くのウイルスが含まれるが、ウエストナイルウイルス、日本脳炎ウイルス、クンジンウイルス、マレー渓谷脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルスは免疫学的にも、遺伝子の塩基配列のレベルでも極めて近縁であり日本脳炎ウイルスグループと称されている。これらの日本脳炎ウイルスグループに含まれる5つのウイルスは1998年までは図2に示した様に比較的明確な境界で分けられた地域に生息していた。ウエストナイルウイルスはアフリカ、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、いわゆる旧大陸にひろく分布していた。また日本脳炎ウイルスは東アジアから東南アジアに生息し、アメリカ大陸にはセントルイス脳炎ウイルスがいた。フラビウイルスの研究者はこの現象を日本脳炎ウイルスグループのウイルスがそれぞれ「棲み分け」をしているものと考えていた。たとえば、東南アジアや東アジアなどの日本脳炎ウイルスの縄張りでは、そこで生息するウイルスに感受性のある動物が日本脳炎ウイルスで免疫されており、他のウイルスが侵入しても交叉中和により拡大出来ないのではないかと推測していたわけである。しかし後述するようにウエストナイルウイルスは1999年、それまではセントルイス脳炎ウイルスの縄張りであったアメリカ大陸に侵入し土着してしまったのである。

図1. ウエストナイルウイルスの電子顕微鏡写真

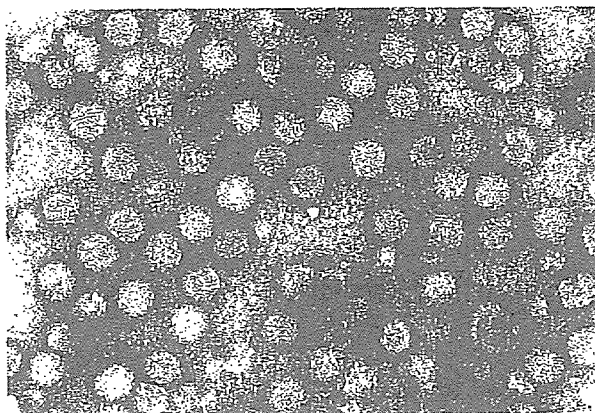
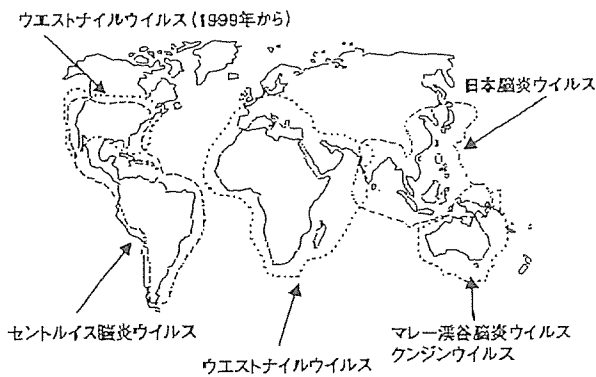


図2. ウエストナイルウイルスの分布地図



3. 都会でも流行する蚊媒介性ウイルス

ウエストナイルウイルスはアルボウイルス(節足動物媒介性ウイルス)であり多くの種類の蚊に感染することが1つの特徴である。現在までにウエストナイルウイルスの感染が確認された蚊は実に40種²⁾をこえておりさらに驚くべき事に数種類のダニからもウイルスが分離されている。また、自然界におけるウイルス増幅動物は鳥である。ウイルス感染蚊に吸血された鳥は数日の潜伏期を経て1~2週間、ウイルスを血液中に放出するのでこの期間に多数の蚊がこの鳥を吸血することで新たに蚊がウイルスに感染する。このように、ウエストナイルウイルスは鳥と蚊との間での感染サイクル(感染環)により自然界の中で種を維持し勢力を拡大してゆく。日本脳炎ウイルスではこの感染サイクルが水田で繁殖するコガタアカイエカとブタとの間で保たれており都市部で日本脳炎患者が多数発生することはないが、ウエストナイルウイルスの場合には都会でもよく見かけるアカイエカなどの蚊とカラスやスズメなどの野鳥との間で感染サイクルが出来上がるためニューヨークなどの都市でもまた都市部を離れた田舎でもウエストナイル熱の流行が発生することになる。さらに鳥は渡りなどによりウイルスを持ったまま長距離を飛行して広い地域にウイルスを伝播する。米国での急速なウエストナイルウイルスの拡大はこの様なウイルスの生態学的特長によるものと考えられる。

4. 1999年、アメリカ大陸への侵入・拡大

1999年の夏も終わりがけた頃、ニューヨーク市の中心部に位置するクイーンズ地区でセントルイス脳炎が集団発生しているというニュースが世界に配信された。多発した脳炎患者のウイルス抗体検査でセントルイス脳炎ウイルスに対して強い反応が出たのである。セントルイス脳炎ウイルスは先に述べたように日本脳炎ウイルスグループの1つで、南北アメリカ大陸に昔から生息しているフラビウイルスであり通常のウイルス検査ではウエストナイルウイルスと交叉反応をすることは昔から知られた事実である。しかし検査を担当したCDCの研究者もまさかそれがアメリカ大陸に生息していなかったウエストナイルウイルスに対する抗体の交叉反応であったとは夢にも思わなかったのだろう。

ほどなく患者や死亡した鳥の脳や脊髄液からウイルスが分離され、このウイルス性脳炎の流行がウエストナイルウイルスのアウトブレイクであることが明らかとなりウイルスの遺伝子解析から中東付近で生息していたウエストナイルウイルスが米国に持ちこまれたものであることも確認された³⁾。この年、ウエストナイルウイルスは周辺の4つの州に拡大し62名の感染者が発生したが冬の到来とともに流行は一旦終息した。しかし翌2000年の1月にはニューヨーク市の下水側溝で越冬していた蚊からウイルスが分離され、春になると再び野鳥で流行を拡大してこの新大陸への新参者のウイルスは新しい土地に土着したことが確認された。そして2000年には12州、2001年は26州にその活動範囲を拡大していった。しかし発生した患者数で見ると、2000年、2001年の流行では比較的少なくてそれぞれ10数名から40数名で推移した。

ところが2002年、2003年は流行地域がそれぞれ40州、46州に拡大し、加えて患者数は爆発的に増加してそれぞれ4156名(内284名死亡)、9862名(内264名死亡)という大きな被害が発生した(表1)⁴⁾。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も発生し一般医療にも影響を及ぼしている。本年(2004年)も6月22日現在で32名の患者が報告され、特にカリフォルニアですでに6名(昨年1年間3名)の患者が発生していることから西海岸地域も含めた大流行の継続が危惧されている。

米国に侵入したウエストナイルウイルスの特筆すべき特徴の1つは従来の流行地域にいるウイルスより高い頻度で髄膜炎、脳炎の患者を発生させている事があげられる。2003年のデータでは

9862例の患者のなかで実に2866名(29%)が重症の髄膜炎・脳炎を発症している。また、ウイルスに感染した鳥もかなりの数、脳炎で死んでいる。即ち鳥での病原性が強い事も特徴的である。アフリカや中東のウエストナイルウイルスが従来から生息している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の報告はない。1999年のニューヨークでの最初の流行においても、ヒトでの患者発生の前に数千羽単位でカラスなどの野鳥が死んでいたのが報告されている。これらの事実から米国に侵入したウエストナイルウイルスは動物に感染した場合に中枢神経親和性の強い株である可能性が高い危険なウイルスであると考えられる。

表1. 米国におけるウエストナイルウイルス感染者数の推移

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)

5. 日本への侵入の可能性

米国のニューヨーク市に侵入したウエストナイルウイルスは4年の月日をかけて2002年にロッキー山脈の麓まで達し、2003年の終わりにはロッキー山脈を迂回する形で、カリフォルニアに到達した。そして今年には西海岸で大流行を起こす予兆がある。米国西海岸から日本やアジアへは多数の航空機、船舶の往来があり、鳥の渡りも頻繁である。このウイルスが日本に伝播する可能性はさらに高くなったと思われる。一方日本においては、夏季にウイルスが飛来した場合、急速に拡大・土着する要素は揃っている。媒介蚊のアカイエカをはじめとする蚊とウイルス増幅動物であるカラスなどの野鳥の存在は都会でも地方でも米国のそれと同様である。この条件は、ウエストナイルウイルスが生息しやすい香港・台湾や中国南部も同様でありこの地域を経由してウイルスが日本に持ち込まれる可能性すらある。

アジアを経由してのウエストナイルウイルス飛来の可能性について近年、馬らは⁹⁾日本における日本脳炎ウイルスの分子疫学解

析を行い極めて興味深い結果を発表した。1993年以後、それまで日本に土着して生息していた遺伝子型3型の日本脳炎ウイルスがどこかへ消えて、それまで東南アジアにしか生息していなかった1型ウイルスに置き換わっていたのである。つまり、おそらくは渡り鳥などにより1型の日本脳炎ウイルスが海を越えて運ばれたものと推測される。さらにNgaらは1980年代から2001年までの日本とベトナムの日本脳炎ウイルスの遺伝子を詳細に比較した結果、日本脳炎ウイルスが頻繁に東南アジアから韓国、日本の東アジアへ運ばれていることを見出した⁹⁾。そうだとすれば、米国のウエストナイルウイルスがアジアのどこかに侵入した場合には、日本脳炎ウイルスと同様に極めて速やかに日本本土まで到達する可能性が高いと推測される。

6. 実験室診断検査は供給できるか?

ウエストナイルウイルスに対するヒト用のワクチンはまだ実用化されていない。治療薬もない。われわれが今、対策として出来ることはウイルスが日本に侵入した場合には出来るだけ早くウイルスの侵入を察知し、啓蒙活動を通して蚊の防除や、個人的に蚊に刺されないような方策を広めることである。さて、ウイルスの侵入をすばやく知るために、日本ではウエストナイルウイルスの迅速診断方法は供給できるのか? 技術的にはすでに遺伝子増幅診断法であるウイルス特異的RT-PCRやRT-LAMP¹⁰⁾が確立されており一部の国立や地方自治体の研究機関では実施可能である。エジプトで発生したウエストナイル熱の流行では有熱期の38%(第1病日では77%)の症例で末梢血液からのウイルス分離が陽性であったと報告されており²⁾、脳炎や髄膜炎を発症した場合は髄液からもウイルス検出が可能であることからこれらの新しい技術は有用であろう。また急性期を過ぎたあとに実施する実験室診断である特異的抗体検査としては、IgM-Capture ELISA法があり厚生労働省国立感染症研究所、長崎大学熱帯医学研究所、その他数箇所の研究機関で検査が可能となっている。しかし残念ながら商業レベルではこれらの特異的検査を提供している機関はない。それでは既存の診断はなにも役に立たないのか。最初に述べたようにウエスト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いる。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る⁶⁾。つまりウエスト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特異的検査を専門機関に依頼すればよいことになる。無論、将来的にはウエストナイル熱の迅速な特異的検査が商業レベルで供給されることが望ましいことは言うまでもない。

【おわりに】

米国の研究者が60年以上も前にアフリカで発見したウイルスが今、その米国本土を襲っている。60年の間に何故、ワクチンや予防薬の開発が出来なかったのか？ それは決して技術的に困難であったからではない。それは先進国が熱帯や開発途上国の病気に関心が低かったことが最も大きな理由であろう。

今のところ、米国のウエストナイルウイルスがわが国やアジアに侵入した形跡はない。現在、日本政府はウエストナイル熱を4類感染症に指定して、港湾、空港における蚊・鳥を含む検疫も強化し、水際でウイルスの侵入を阻止すべく活動している。しかし、1匹の感染蚊や鳥の侵入も阻止するのは極めて困難かと思われる。そして、ウエストナイルウイルスが一旦国内に侵入してしまえば、有効な抗ウイルス薬はまだ開発されていないので、米国と同様の深刻な健康被害が発生することが予測される。今後、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ウイルスの侵入を早期に検知するための領域を越えた情報交換や研究協力を行い、侵入した場合にそなえた媒介蚊対策について市民の啓蒙活動などを強化する必要がある。またワクチン・治療薬開発などの研究も加速させる事が急務であると思われる。[6]

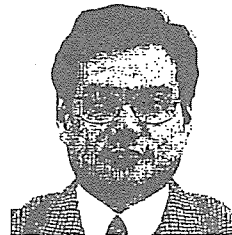
【文献】

- 1) Smithburn K.C. et al. A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. *Am. J. Trop. Med.*, Vol.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.
- 4) West Nile virus activity, *WMMR*, 51 (47):1072-1073, 2002.
- 5) Ma SP et al. A major genotype of Japanese encephalitis virus currently circulating in Japan, *Am J Trop Med Hyg*, 69, 2, pp. 151-154, Sep. 2003.
- 6) Nga PT et al. Shift in JEV genotype circulating in northern Vietnam: Implication for frequent introductions of JEV from Southeast Asia to

East Asia. *Journal of General Virology*. Vol.85: 1625-1631, 2004.

7) Partda 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.

8) 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.



PROFILE

Morita Kouichi

森田 公一

【略歴】

昭和56年 長崎大学医学部卒業
 昭和60年 長崎大学大学院医学研究科修了
 平成7年 WHO西太平洋地域事務局感染症対策課課長
 平成10年 長崎大学熱帯医学研究所講師
 平成13年10月より現職

【専門】

熱帯医学、ウイルス学

【趣味】

ゴルフ

【現在、望んでいること】

ウエストナイル(西ナイル)熱ワクチンの実用化。
 熱帯地域での長期滞在型研究が可能となるような環境を若手研究者に提供すること。(私も行きたい!)