

畜産動物との関連

ブタと人 (日本脳炎・ニパウイルス)

KEY WORDS

- 日本脳炎
- ニパウイルス
- 新興感染症

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

はじめに

ブタと密接に関連して人に被害を及ぼすウイルス感染症として、日本脳炎はわが国を含むアジア一帯で古くから保健衛生上の重要問題である。また近年、熱帯地域の開発に伴いマレーシアで出現したニパウイルス感染症も、ブタを介して人に感染し重篤な症状を起こす新興感染症として要注意である。

I. 日本脳炎

日本脳炎の原因ウイルスである日本脳炎ウイルスは、日本、韓国、中国などの東アジアからベトナム、タイ、フィリピン、インドネシア、パプアニューギニアやオーストラリアの一部さらにはインド、パキスタンなど西アジアまで広く分布している(図1)。このウイルスは蚊で媒介され、ウイルスに感染した人のうち300~3,000人に1人の割合

で重症の脳炎になると見積もられている。発症した場合には頭痛、高熱、悪寒、食欲不振、嘔気、嘔吐、傾眠の状態が継続し、進行すると意識障害、異常反射、四肢麻痺(特に上肢)、痙攣、昏睡がみられるようになり、約30%の患者は死に至る重篤な感染症である¹⁾。

自然界のなかで日本脳炎ウイルスは蚊と動物に交互に感染して種を維持している。すなわちウイルスに感染した蚊の唾液腺には多量のウイルスが含まれており、動物を吸血する際にウイルスは動物の体内に侵入して1週間程度の潜伏期の後、ウイルスは血液中出现する。このウイルスを別の蚊が吸血する際体内に取り込み、さらに多くの蚊がウイルスに感染する。特にコガタアカイエカとブタはそれぞれ日本脳炎ウイルスに対する感受性が高く、最も重要なベクターと宿主である。コガタアカイエカは広く澄んだ淡水域で繁殖する習性があり、アジアモンスーン地

Japanese encephalitis
Nipah virus infection
Kouichi Morita (教授)

域のような多量の降雨と水田がある地域では大量に発生する。このため、図2に示すコガタアカイエカとブタとの間での日本脳炎ウイルスの感染環は、日本脳炎の流行にきわめて重要である。したがって、理論上はこの感染環(コガタアカイエカとブタ)を断ち切ることで、蚊が多数生息する地域でも蚊のウイルス保有率を下げるができると考えられる。

WHOは、アジア全域では依然として年間2万人程度の日本脳炎患者の発生があると見積もっている。わが国ではかつて毎年数千名の患者発生をみた

が、1966年の大流行(2,301名の確認患者が発生)のあと患者数は激減し、現在では年間10名以下の低流行状況が継続している²⁾。この原因として種々の要因があげられている。1つは日本脳炎ワクチンの実用化、水田耕作法の変化や農薬による水田でのコガタアカイエカ発生減少、生活様式の変化(エアコンの普及)による人と蚊の接触機会の減少などであるが、先に述べた積極的なブタへの対策として、養豚場を山間部へ移動したりブタへの日本脳炎ワクチン接種などが実施された²⁾。日本においては、今も毎年夏になると関東

以南の地域でコガタアカイエカからウイルスが分離され、養豚場で飼育されているブタの抗日本脳炎ウイルス抗体も陽性になり、今でもウイルスの存在と活動が確認されている。したがって、わが国では依然として日本脳炎に対する対策は継続する必要がある、日本脳炎ウイルス増幅動物として畜産動物であるブタが重要な地位を占めることは間違いなく、今後もブタのサーベイランス事業を継続する必要がある。なお、ブタでの日本脳炎感染では、人と異なりほとんど無症状で経過する。ただし妊娠中のブタが感染した場合には、流産の原因になることがある。



図1. 日本脳炎ウイルス生息地域
日本脳炎ウイルスは東アジアから東南アジア、オセアニア地域の一部を含む広い地域に生息する蚊媒介性のウイルスである。

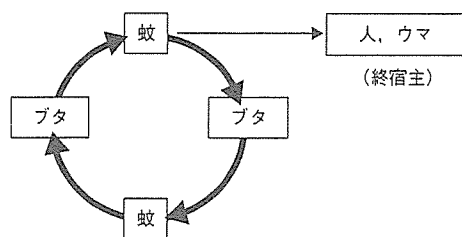


図2. 日本脳炎ウイルスの感染環
日本脳炎ウイルスは、蚊(おもにコガタアカイエカ)とブタに繰り返し感染することで種を維持している。人とウマはウイルスに対する感受性が高く、ともに脳炎を発症するが、蚊へのウイルス供給源とはならず終宿主と呼ばれる。

II. ニパウイルス

ニパウイルス感染症は1998年にマレーシアのマレー半島ではじめて出現したパラミクソウイルス科(ヘニパウイルス属)の新種ウイルス(図3)による新興感染症であり、人では日本脳炎の症状と類似した脳炎症状を発症する。すなわち4~14日の潜伏期の後、突然の発熱、中枢神経症状で発症する。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、ミオクロヌス、筋力低下、反射喪失、高血圧、頻脈などの症状がみられる。致死率は40%に達し、特に高齢者、糖尿病患者などは予後が悪い。日本脳炎と異なる点は、日本脳炎では再発や遷延感染はないが、ニパウイルス感染では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ヵ月)に脳炎の再発を経験している。さらに再発例のうち25%に2度目の再発がみられている点である。

ニパウイルスは、自然界では野生の

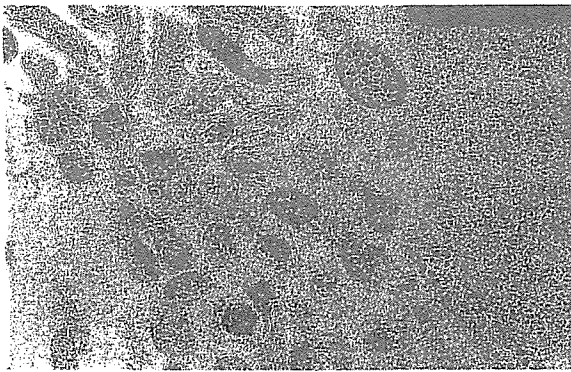


図3. ニパウイルスの電子顕微鏡写真

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150～300nm不定形のパラミクソウイルス様粒子が多数観察される。

(長崎大学熱帯医学研究所, 一ノ瀬豊氏撮影)

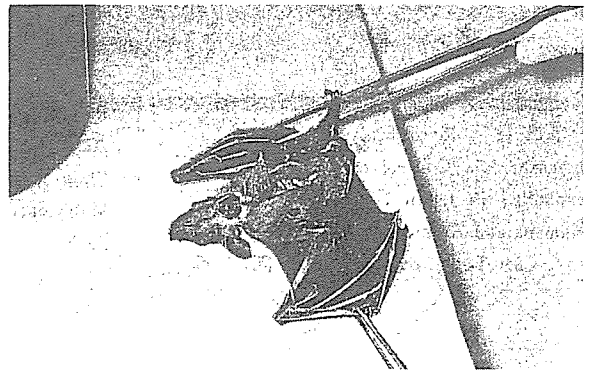


図4. ニパウイルスの宿主コウモリ

マレー半島で捕獲されたニパウイルスの宿主と考えられるPteropid種のコウモリ。果物を食しフルーツバットとも呼ばれる。

コウモリをウイルス保有動物として生息している(図4)。マレー半島に生息する多くの野生動物の調査が実施された結果、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いる³⁾。またマラヤ大学のS.K.Lam博士らのグループは、シマオオコオマリ(*P. hypomelanus*)の尿とコウモリが食べ残した果実からニパウイルスを分離した。これらの事実からニパウイルスは長く人に知られることなく熱帯アジアに生息してきたと考えられる。しかしニパウイルスは1998年、マレー半島北部に位置するPerak州のIpoh市の熱帯雨林に囲まれた大規模養豚業が導入された地域において突如、養豚場のブタに感染しブタでの重症呼吸器感染症として姿を現した。時を同じくして養豚場の労働者に原因不明の脳炎が発生し、翌年2月にはマレー半島南部のマレーシア最大の養豚業地帯であるNegeri Sembilan州のBukit PelandakやSungai Nipah村で、ブタでの呼吸器疾患と人の脳炎が爆発的に増加した。人

での脳炎は当初日本脳炎の流行が疑われ、その他のウイルス感染症に対する検査もなされたが、原因となるウイルスを同定できなかった。3月になりマラヤ大学のChua博士がSungai Nipah村で発生した患者の髄液から新種のウイルスを分離し、このブタの呼吸器感染症と人の脳炎は新種パラミクソウイルスによることが明らかとなった。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⁴⁾。ニパウイルスに感染し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し⁵⁾、人の感染はこれらブタの感染源との接触のみと結論されており、ニパウイルスに感染しているコウモリや人から人が感染することはほとんどないか、きわめてまれと考えられている。マレーシア政府は3月後半からマハティール首相の指揮のもと軍隊を動員し、汚染地域のニパウイルスに感染あるいは接触した可能性のあるブタや動物、約100万頭をすべて殺処分して、この流行は患者数265名(うち死者105名)という被害を残

して終息した。

このマレーシアでのニパウイルスの出現と流行は、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していた地域の近くに導入し、ウイルスに感受性のあるブタがもちこまれ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。このアウトブレイクのあとマレーシアではニパウイルスの流行は発生していない。しかしニパウイルスがマレー半島に従来から生息するウイルスであることは事実であり、バングラデシュでは2001年と2003年に2度、ニパウイルスの人での流行が報告され、カンボジアにおいては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が報告されている⁶⁾。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り、ブタを介して人が感染する感染症として今後とも注意が必要といえる。

文 献

- 1) 小林 譲：日本脳炎の臨床. 臨床とウイルス 13 : 166-172, 1985
- 2) Igarashi A : Control of Japanese encephalitis in Japan : Immunization of Humans and Animals, and Vector Control. *Curr Top Microbiol immunol* 267 : 139-152, 2002
- 3) Chua KB, et al : Isolation of Nipah virus from Malaysian Island flying-foxes. *Microbes Infect* 4 : 145-151, 2002
- 4) Chua KB : Nipah virus outbreak in Malaysia. *J Clin Virol* 26 : 265-275, 2003
- 5) Middleton DJ, et al : Experimental nipah virus infection in pigs and cats. *J Comp Pathol* 126 : 124-136, 2002
- 6) Olson JG, et al : Antibodies to Nipah-like virus in Bats (*Preropus lylei*), Cambodia. *Emerg Infect Dis* 8 : 987-988, 2003

2. Nipah ウイルス感染症

森田 公一 Kouichi Morita

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 教授

Nipah ウイルス感染症は 1998 年にマレーシアのマレー半島で初めて出現したパラミクソウイルス科 (ヘニパウイルス属) の新種ウイルスによる新興感染症である。Nipah ウイルスは野生のコウモリをウイルス保有動物として生息しておりマレーシアの流行では野生のコウモリから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呼吸器症状を主とした疾患の流行を起こした後、養豚場で働く労働者に感染が広がり 265 名の脳炎感染者 (うち 105 名死亡) という人的被害が発生した。感染した場合には遷延感染する例も報告されている。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もないが今後とも注意が必要である。

Key Words : ニパウイルス / ヘニパウイルス / 新興感染症 / 人獣共通感染症

Nipah virus infection

Kouichi Morita M.D. & Ph.D.

Professor; Department of Virology, Institute of Tropical Medicine Nagasaki University

Nipah virus infection is an emerging infectious disease that appeared in Malaysia in 1998. Nipah virus is now classified as genus Henipavirus of the family Paramixoviridae and its natural host is the flying fox, also known as the fruit bat. During the first outbreak in Malaysia, the virus caused a large epidemic of severe pneumonic infections among the swine populations at a number of Malaysian pig farms and later spread to pig-farm workers who contracted the virus from the infected swine. In humans the virus caused central nervous system infection recording 265 cases with 105 deaths. In some cases, persistent infection with periodic recurrence has been reported. It is currently estimated that human-to-human transmission of the virus infection is very inefficient while there is little evidence of a direct epizootic bat-to-human infection route. Despite this, vigilance for the virus is still considered to be necessary in the Malay Peninsular and it's the neighboring region.

Key Words : *Nipah virus / Henipavirus / emerging infections / Zoonosis*

はじめに

熱帯は生命の多様性、豊かさの源である。微生物の世界においても同様であり、熱帯地域には、まだまだ多くの未知の細菌やウイルスが生息していることは間違いない。未知の微生物の幾つかはヒトや家畜に感染した場合、何らかの疾患を引き起こす可能性がある。Nipah ウイルスも人類が近年になって初めて遭遇したヒトに病原性をもつ微生物の1つである。地球上での人類の活動が今後とも発展してゆくかぎり、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 Nipah 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。

マレーシアでの Nipah ウイルスの出現と疫学

それは 1998 年 9 月の出来事である。マレーシア国のマレー半島北部に位置する Perak 州の Ipoh 市において養豚場で働く労働者達に急性ウイルス脳炎を思わせる疾患の小規模な流行が発生した。この地域は日本脳炎の常在地であったことから当初この急性脳炎は毎年経験される日本脳炎の小流行と判断され、保健行政担当者は地域の媒介蚊の対策や住民、労働者への日本脳炎ワクチンの接種を実施した。その後、この地域では急性脳炎の流行は急速に拡大することはなく、12 月になると一旦は終息したかに見えた。しかし、人の脳炎発生に先行して発生していた養豚場でのブタの重症呼吸器疾患はブタを他の地域に移送したことにより音も無く確実に拡散していたのである。そして、12 月にはマレー半島南部の Negeri Sembilan 州の町 (Sikimit) でも養豚場労働者に同様の急性脳炎が発生したことが報告された。さらに 1999 年の 2 月になりマレーシア最大の養豚業地帯である Negeri Sembilan 州の Bukit Pelandak や Sungai Nipah 村でブタでの呼吸器疾患とヒトの脳炎が爆発的に増加しはじめた。これら患者のほとんどは髄液・血液中の特異抗体検査では日本脳炎陰性であり、しかも 90%以上の患者は成人で、80%が男性であった。日本脳炎は当地では学童層に多く発生する。さらに多民族国家であるマレーシアの中国系の人口は全体の約 5%未満であるにもかかわらず、患者の 70~80%が中国系の人であり、イスラム教徒であるマレー系住民の患者は全体の 5%以下で

あった。また職種別では患者の殆どが養豚場や屠場で働く労働者であった。これらの疫学的分析からこの急性脳炎は日本脳炎ではない他のウイルス性脳炎の可能性が示唆されるようになり、日本脳炎ウイルス以外のヒトと動物の病原体の検査が実施された。3 月になりマラヤ大学の Chua 博士が Sungai Nipah 村で発生した患者の髄液からウイルスの分離に成功した。しかしこのウイルスはマラヤ大学にあるどのウイルスに対する抗体や PCR (polymerase chain reaction) 診断のプライマーとも反応せずウイルスを同定することは出来なかった。Chua 博士はこのウイルスを米国の疾病対策センター (CDC) へ運び検査を依頼したところ、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¹⁾と似た、しかし別の新型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 Nipah ウイルス (Nipah virus) と名づけた¹⁾。この新ウイルスの発見により、患者とブタの血清学的、ウイルス学的検査法が確立され、マレーシアにおける原因不明のヒト脳炎とブタでの肺疾患の流行は Nipah ウイルス感染によるものであることが明らかにされた。そしてヒトの Nipah ウイルス脳炎はブタから感染することが示唆された。病原体と感染経路が解明されマレーシア政府は 3 月後半からマハティール首相の指揮のもと軍隊を動員し汚染地域の Nipah ウイルス感

注) Hendra ウイルスは 1994 年にオーストラリアのブリスベンで発生したアウトブレイクにおいてはじめて分離された新種のパラミクソウイルスである¹⁾。最初の患者が住んでいた居所の地名にちなんで名づけられた。この流行では最初 20 頭の競走馬が重症呼吸器感染を発症し内 13 頭が死亡した。また馬の世話をしていた人 2 名が馬から感染し 1 人が死亡した。さらに 1995 年にも 1 名が Hendra ウイルス感染で死亡している。この患者は 1994 年 8 月の流行で死亡した競走馬 2 頭の病理解剖に携わっており遷延感染例ではないかと疑われている。その後オーストラリアでは 1999 年にもヘンドラウイルス感染馬が 1 頭(死亡)確認されている。

染の疑いのあるブタや動物、約100万頭を全て殺処分した。この結果、4月に入り新規患者の発生は劇的に減少し、マレーシアにおいては患者数265名（内、死者105名）をのこしNipah ウイルス脳炎の流行は終息した。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Nipah ウイルスに感染し1名が死亡した。

病原体と感染経路

Nipah ウイルス（図1）は発見当初、Hendra ウイルスに対する抗体と交叉反応をすることからHendra 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（18,246塩基）が解読され、このウイルスはHendra ウイルスに似ているが別の独立した新種として認識されるとともに両者はパラミクソウイルス科の新しい属（Henipavirus 属）に分類されることとなった²⁾。Nipah ウイルスはVero 細胞やBHK(baby hamster kidney)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）。さらにマレー半島に生息する多くの野生動物の調査が実施された結果、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³⁾。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いる。またマラヤ大学のS.K.Lam 博士らのグループはシマオオコオモリ（*P.hypomelanus*）の尿とコウモリが食べ残した果実からNipah ウイルスを分離している。一方、1998年のNipah 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もNipah ウイルス抗体が検出されたが、その後家畜やコウモリ以外の自然界の動物からは1例たりともウイルスはもとより抗体すら検出されていない。Nipah ウイルス流行中に感染した家畜は人とおなじくブタからたまたま感染したものと考えられている。マレーシアでのNipah ウイルス流行中や実験的に感染させたブタの気道分泌液、血液、

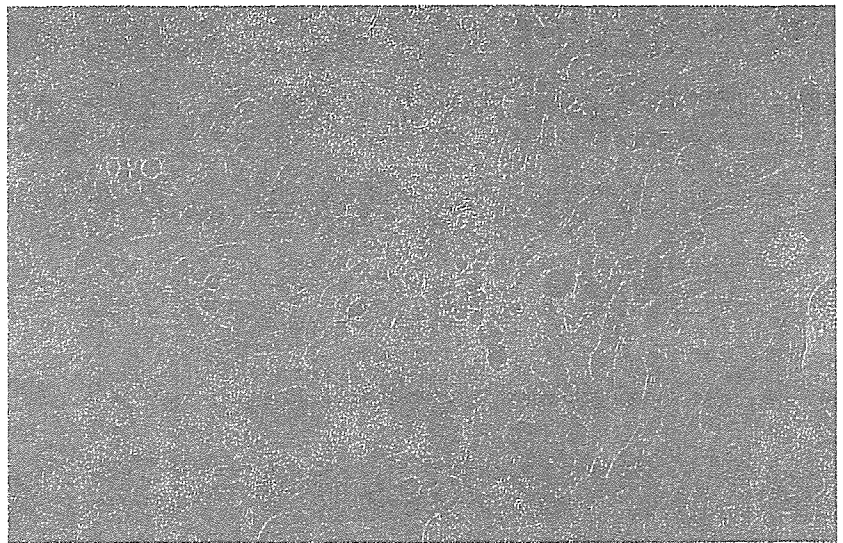


図1 Nipah ウイルスの電子顕微鏡写真

Nipah ウイルスを感染させ24時間後のBHK21細胞。感染細胞外には150 nm～300 nm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。

（長崎大学熱帯医学研究所，一ノ瀬豊氏撮影）

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⁴⁾、今のところヒトへのNipah 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。また近年、自然宿主であるコウモリの生息地域で住民の抗体検査も実施されたが陽性者は発見されなかった。このことから、Nipah ウイルスに感染している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。興味深いことにヒト患者においても、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流行の後期に明らかにされたが、Nipah ウイルス脳炎患者と接触のあった医療関係者からの患者発生は、流行の初期段階から皆無であった⁵⁾。後日実施されたウイルス脳炎患者を看護し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、Nipah 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Nipah 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稀であると考えられる。Nipah ウイルスがマレー半島に従来から生息するウイルス種であることは疑いもない事実であるが、その周辺地域での活動範囲について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Nipah 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⁶⁾。さらにバングラデシュでは2001年と2003年にヒトでのNipahウイルス感染症のアウトブレイクが発生している。アジアにはNipah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。

臨床症状

Nipahウイルス感染症は4日～14日の潜伏期の後、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、いずれにしても極めて高い発症率である⁷⁾。シンガポールのNipahウイルス感染患者では呼吸器症状をしめ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、頻脈などの症状が見られたと報告されている。死亡率は40%に達し、とくに高齢者、糖尿病患者などは予後が悪い。回復した患者のうち75%は後遺症なく軽快したが、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^{8, 9)}。

Nipahウイルス感染で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。また不顕性感染者とされた者

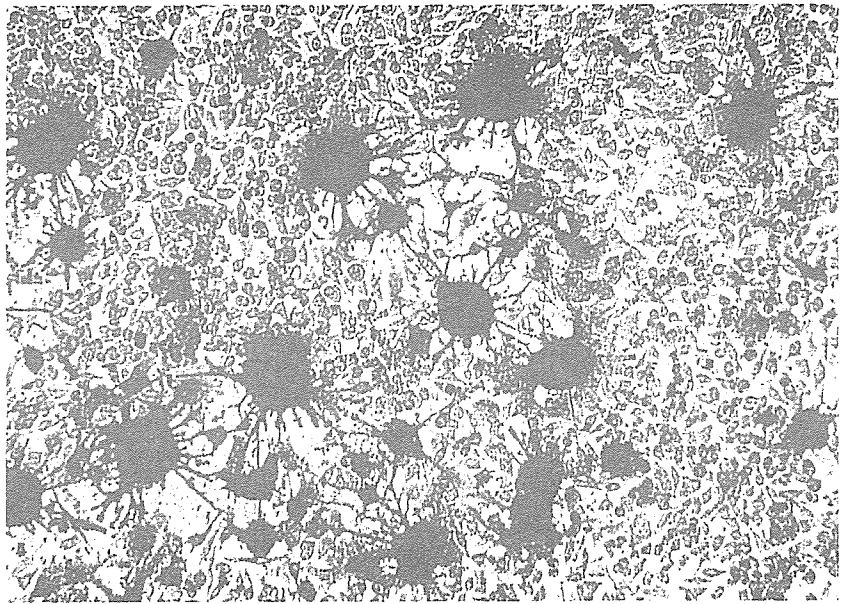


図2 Nipahウイルス感染BHK細胞(感染後12時間)に見られる細胞変性(シンシチウムの形成)

免疫染色により(黒く染まっている部分)ウイルス抗原がシンシチウム内に多量に存在していることがわかる。

のうち3.7%が遅発性の発症を経験している。2003年12月にマレーシアのクアラランプールで開催された第6回アジア太平洋医科ウイルス学会議でTan博士らは回復後3年を経過した患者の再発例を報告している¹⁰⁾。これら事実からNipah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。オーストラリアでのHendraウイルスの感染例でも感染後13カ月目で発症した症例が報告されており遷延感染はhenipavirus感染に特徴的である。

診断・治療

一般臨床検査所見では髄液検査で無菌性髄膜炎に伴う所見がみられる。画像診断としてMRIでは脳白質に多数の円形の障害部位(直径2～7mm)が認められ日本脳炎などとの鑑別に有用である¹¹⁾。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。このMRI所見は不顕性の急性感染時にも見られることがある。しかし、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もあるが、特徴的な所見ではない。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

たと報告されている。シンガポールでの流行では呼吸器症状をともなった感染が報告されており、臨床所見と一致した検査所見であるが、なぜシンガポールで呼吸器症状が強い症例が多かったのかは不明である。

確定診断にはウイルス学的、または免疫学的な実験室診断が必須であり、ELISA (enzyme-linked 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 Nipah ウイルス特異的 Ig (immunoglobulin) M, IgG 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 transcription and 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。感染症法の改定により Nipah ウイルス感染症は 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必要である。

治療については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¹²⁾。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・再発例があり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多くの場合、人為的な要因が関与している。Nipah ウイルス感染症は大規模な養豚施設を熱帯雨林の Nipah ウイルス保有動物が多数生息する地域の近くに作り、ウイルスに感受性のある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。熱帯地域開発の進展や、旅行者の増加に変化の兆しが無い現状では今後とも未知のウイルスとヒト・家畜との接触の機会が増え、新たな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。マレーシアでの Nipah 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特定した後のマレーシア政府の迅速な対応のお陰であるが、これ

も元を正せばオーストラリアにおける Hendra ウイルスの発見があったからこそ迅速なウイルスの特定ができたのである。Nipah ウイルス感染症の流行は、感染症が疑われる症例ではその病原体を確実に同定しておくことが重要であり、また熱帯地域において継続的に病原体を調査研究しておく事の必要性を示している。

【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) Chua KB, et al. : Isolation of Nipah virus from Malaysian Island flying-foxes. *Microbes Infect* 4 : 145-151, 2002
- 4) Middleton DJ, et al. : Experimental nipah virus infection in pigs and cats. *J Comp Pathol* 126 : 124-136, 2002
- 5) 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
- 6) Olson JG, et al. : Antibodies to Nipah-like virus in Bats (*Preropus lylei*), Cambodia. *Emerging Infectious Diseases* 8 : 987-988, 2003
- 7) Chan KP, et al. : A survey of Nipah virus infection among various risk groups in Singapore. *Epidemiol Infect* 128 : 93-98, 2002
- 8) Chong HT, et al. : Nipah encephalitis outbreak in Malaysia, clinical features in patients from Seremban. *Can J Neurol Sci* 29 : 83-87, 2002
- 9) Goh KJ, et al. : Clinical features of Nipah virus encephalitis among pig farmers in Malaysia. *New England Journal of Medicine* 342 : 1229-1235, 2000
- 10) Tan CT. 6th Asia-Pacific Congress of Medical Virology, Kuala Lumpur, Malaysia, 8-10 December, 2003
- 11) Lim CC, et al. : Nipah virus encephalitis or Japanese encephalitis? MR findings in a new zoonotic disease. *Am J Neuroradiol* 21 : 455-461, 2000
- 12) Chong HT, et al. : Treatment of acute Nipah encephalitis with ribavirin. *Ann Neurol* 49 : 810-813, 2001
- 13) Mackenzie JS : Emerging viral diseases : An Australian perspective. *Emerging Infectious Diseases* 5 : 1-8, 1999

トピックス

5. ウエストナイル熱・脳炎

森田 公一

要 旨

熱帯性の蚊媒介性ウイルスであるウエストナイルウイルス（西ナイルウイルス）が1999年、米国に侵入し現在、北米・中米へと拡大を続けて多くの患者が発生している。本年度はカリフォルニア州でもすでに多くの患者発生が見られ、日本へ侵入する可能性があり警戒が必要である。わが国へ侵入した場合には日本脳炎との鑑別が重要である。〔日内会誌 93：2328～2333, 2004〕

Key words：ウエストナイルウイルス，西ナイルウイルス，フラビウイルス，ウイルス脳炎

はじめに

ウエストナイル熱 (West Nile fever, 西ナイル熱) は熱帯性の蚊媒介性ウイルス感染症として古くから知られている疾患である。この疾患の原因ウイルスである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・土着してその後、北米大陸全域に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。米国ではウエストナイルウイルス感染者の多くに脳炎・髄膜炎の患者が発生しており、新大陸に侵入したこのウエストナイルウイルスは向神経性の強いウイルス株であると考えられている。我国への伝播が危惧される今、米国での流行は対岸の火事として傍観してはいら

れない状況といえる。

1. ウエストナイルウイルスの発見

ウエストナイルウイルス研究の歴史は古い。その発見は1937年、アフリカのウガンダにおいてである。当時、ウガンダ (エンテベ) にはロックフェラー財団の黄熱病研究所が建てられアメリカ人研究者達がヒトの血液から病原体 (主として黄熱ウイルスを標的として) 分離する作業を行っていた。彼らはある日、発熱症状を呈した現地女性の血液からウイルスを分離し、この新しいウイルスに女性の居住地 (West Nile地域) の名をとって West Nile virus という名を与えた。この女性の症状は軽度の発熱だけだったのでその後しばらく行方不明となったが、未知の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、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

もりた こういち：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 (ウイルス学)

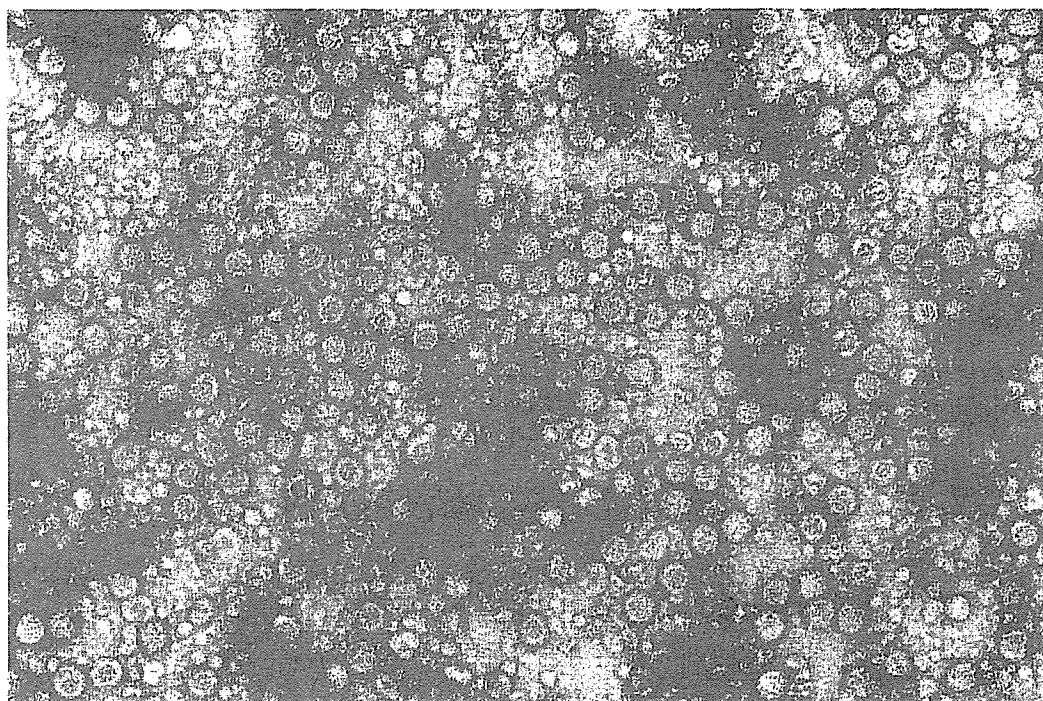


図1. ウエストナイルウイルスの電子顕微鏡写真

してウエストナイルウイルスを報告している¹⁾。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。ともあれ、ウエストナイルウイルスの発見は黄熱病研究の副産物であったのである。

2. ウイルスの分布 (1998 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の遺伝子を持つエンベロープに包まれた球形のウイルスである(図1)。フラビウイルス科のウイルス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、マレー溪谷脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルスの5つのウイルスは抗原性が似ており、遺伝子の塩基配列のレベルでも極めて近縁であることから、数あるフラビウイルスの中でも特に日本脳炎ウイルスグループと称されている。図2に示す様に、これらの日本脳炎ウイルスグループのウイルスは1998年までは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。一方、日本脳炎ウイルスは東アジアから東南アジアに分布し、アメリカ大陸にはセントルイス脳炎ウイルスが生息していた。この現象は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られていた。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生息地域には他のウイルスは深く侵入することはない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

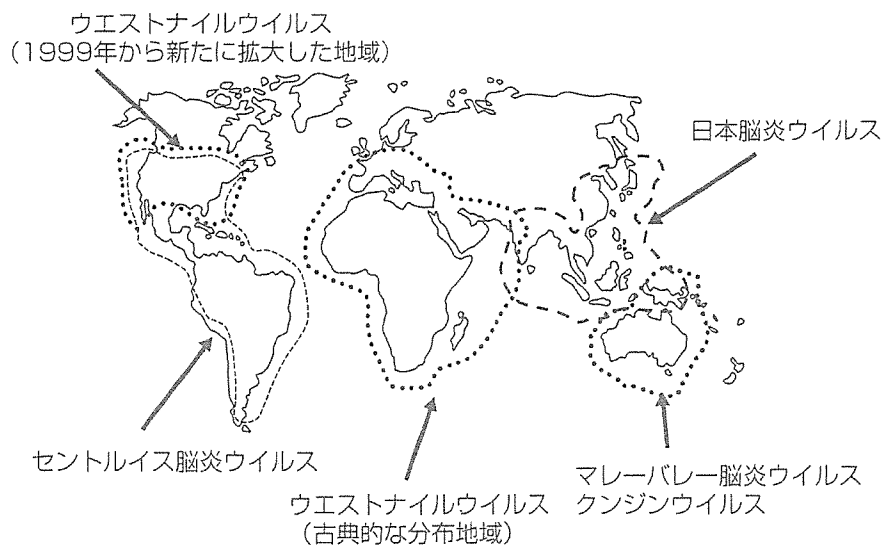


図2. ウエストナイルウイルスの分布地図

大陸に侵入し土着してしまったのである。

3. ウイルスの生態（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節足動物媒介性ウイルス（アルボウイルス）であり蚊が媒介動物として重要である。そして感染する蚊の種類が極めて多種であることが際立った特徴である。実に40種類以上の蚊からウイルスが分離されたと報告され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。

自然界におけるウイルスの宿主（ウイルス増幅動物とも定義される）は鳥である。ウイルスに感染した蚊の唾液腺では多量のウイルスが産生されており、蚊が鳥を吸血する際に蚊の唾液とともにウイルスが鳥の体内に注入される。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。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のである（図3）。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

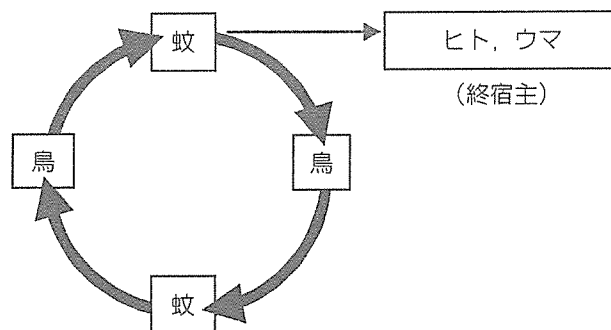


図3. ウエストナイルウイルスの感染環

カイエカと養豚場などのブタとの間で保たれており、その様な環境の少ない都市部では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のである。しかも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能力を持っている。米国での急速なウエストナイル熱・脳炎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。

表. 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)

4. アメリカ大陸への侵入・拡大 (1999年以後)

1999年, ウエストナイルウイルスの歴史の中でも特筆すべき事件が発生した。ウイルスが大西洋を越えて新大陸へ侵入し拡大を始めたのである。ニューヨークの夏も終わり近づいた1999年8月の中頃, ニューヨーク市中のある病院につづげざまに2名のウイルス性脳炎の患者が運び込まれた。担当した1人の感染症専門医は異常な事態を直感して市の衛生当局に同様な症例の発生がないか疫学的調査を依頼した。その結果, ニューヨーク市の中心部に位置するクイーンズ地区で同様な症例のクラスターが発見された。脳炎患者のウイルス抗体検査ではセントルイス脳炎ウイルスに対して反応が確認され9月の始めに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世界に配信された。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抗体検査ではウエストナイルウイルスと交差反応をすることは昔から知られた事実である。しかし, 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った。さらにウイルス遺伝子の塩基配列解析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確認された²⁾。

最初の年, 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終息した。しかし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, 恐れていたように春になると再び野鳥で流行を拡大し, ウイルスが新大陸に土着したことが確認された。その後, 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, 加えて患者数は爆発的に増加してそれぞれ2002年には4,156名(内284名死亡), 2003年には9,862名(内264名死亡)という大きな被害が発生している(表)。さらに感染者数の増加にもなって, 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(昨年は1年間で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。

5. 病原性

過去60年間に報告されたウエスト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 Dengue 熱様の皮疹をとともなう発熱疾患, 中央アフリカ共和国での流行では黄熱病に似た黄疸をとともなう肝炎症状まで記録されている。しかし一般的には約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ウエストナイルウイルス

常在地域では、顕性感染で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。デング様の皮疹は約半数の症例（米国では約20%）で発熱の中期から胸、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終生免疫が得られる。まれに高齢者において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9,862例の患者のなかで実に2,866名（29%）が重症の髄膜炎・脳炎を発症し、ヒトのみならずウイルスに感染した鳥も多数、脳炎で死んでいる。即ち鳥での病原性も強い事が特徴的である。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。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りより危険なウイルス株であると考えられる。

6. 実験室診断

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加、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急性期には血液や脊髄液からのウイルス分離やPCR (polymerase chain reaction) 法によるウイルス遺伝子の検出が可能である。過去、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いる。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 (enzyme-linked immunosorbent assay) 法による特異的IgM抗体検査がある。これらの特異的検査は厚生労働省国立感染症研究所、長崎大学熱帯医学研究所、その他数カ所の研究機関で検査が可能となっている。しかし西ナイルウイルス特異的なこれらの検査をわが国で商業的に提供している機関はない。しかしウエストナイルウイルスに対する予備的抗体検査としては日本脳炎のHI (hemagglutination inhibition) 検査が我国では商業レベルで提供される検査として有用である。さき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かっている⁴⁾。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。無論、ウエスト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必要がある。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。

7. 日本への侵入の可能性

ウエストナイルウイルスはすでに2003年の終わりにロッキー山脈を迂回する形で、カリフォルニア州に侵入した。そして今年には西海岸ですでに流行が拡大し患者も多く発生している。またカナダ、メキシコ、カリブ海諸国へもすでに拡大している。米国の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，主たる媒介蚊となる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り，夏季にウイルスが飛来した場合，急速に土着して拡大するのはまず間違いないだろう．さらに，香港・台湾や中国南部などウエストナイルウイルスの生息により適した地域にまず侵入したのち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．これに関連して近年，Ngaらは興味深い研究結果を発表している．かれらは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．その結果，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⁵⁾．日本脳炎ウイルスの運び屋としては渡り鳥などが有力であるが，もしそうだとすれば，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．

おわりに

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サーベイランスと，港湾，空港における蚊・鳥を含む検疫を強化し水際でウイ

ルスの侵入を阻止すべく活動している．幸い，今のところ，米国の強毒な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．しかし，米国の状況からみて，感染蚊や鳥の侵入を阻止するのは極めて困難かもしれない．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認可されていないので，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や認可にかかる作業を促進させる事が急務であると思われる．

文 献

- 1) Smithburn KC, et al: A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. *Am J Trop Med* 20: 471-492, 1940.
- 2) Lanciotti RS, 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, et al: 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, et al: Etiological diagnosis of acute encephalitis in Karachi from 1983 to 1985. Takasu T, ed. *Encephalitis, mosquitoes and a virus in Karachi*, 1987, 89-120.
- 5) 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* 85: 1625-1631, 2004.

特集 新しい感染症

ウエストナイル熱

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（ウイルス学） 教授

森田 公一

はじめに：

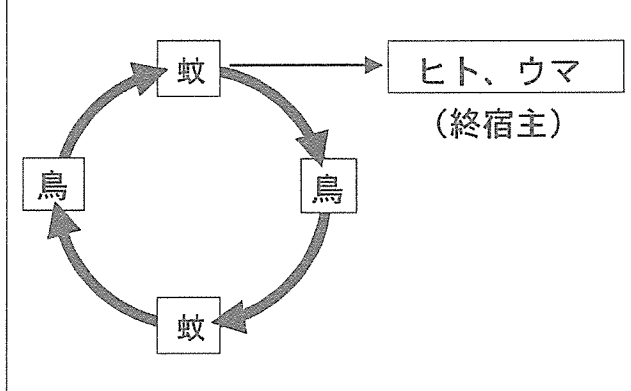
ウエストナイル熱（West Nile fever、西ナイル熱）は、蚊媒介性の急性ウイルス感染症として古くから知られている熱帯病であり、その病原体であるウエストナイルウイルスは1937年、アフリカのウガンダにおいて黄熱病の研究をしていたロックフェラー財団のアメリカ人研究者達によって初めて分離された¹⁾。このウエストナイルウイルスが1999年に米国のニューヨーク市に侵入し、そのまま土着して現在、北米大陸全域に拡大を続け多くの人的被害が発生している。ウイルスは、2003年の秋までに北米大陸を横断して西海岸にまで達し、本年度（2004年）はカリフォルニア州でも多くの患者が発生している。このような状況では、わが国や東アジアへウエストナイルウイルスが伝播することが危惧される。米国では、ウエストナイルウイルス感染者の多くに脳炎・髄膜炎の患者が発生しており、新大陸に侵入したこのウエストナイルウイルスは向神経性の強いウイルス株であると考えられる。わが国への伝播が危惧される今、米国の状況は対岸の火事として傍観してはられない状況といえる。

都会にも生息する蚊で媒介されるアルボウイルス：

ウエストナイルウイルスは蚊で媒介されるウイルス（アルボウイルス）である。そして自然界におけるウイルスの宿主動物（蚊へのウイルス供給源となるウイルス増幅動物）は鳥である。ウエストナイルウイルスに感染した蚊の唾液腺では、多量のウイルスが産生されており、蚊が鳥を吸血す

ると蚊の唾液とともにウイルスが鳥の体内に注入される。吸血された鳥は数日の潜伏期を経て1～2週間、ウイルスが血液中をめぐっているウイルス血症をおこし、この期間に多数の蚊がこの鳥を吸血することで、新たに多数の蚊がウイルスに感染する。このような鳥と蚊との間での感染サイクル（感染環）により、ウエストナイルウイルスは自然界の中で種を維持し勢力を拡大している（図1）。

図1. ウエストナイルウイルスの感染環



おなじくアルボウイルスである日本脳炎ウイルスなどでは、この感染サイクルは水田で繁殖するコガタアカイエカと養豚場などのブタとの間でなりたっており、そのような環境から遠く離れている都市部では日本脳炎患者が多数発生することはない。しかし、ウエストナイルウイルスの場合には、ウイルスを運ぶことのできる蚊の種類は極めて多く、実に40種類以上の蚊からウイルスが分離されたと報告されている。特に、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は効率のよい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、田舎でも

ウエストナイル熱の流行が発生するのである。しかも、渡り鳥などは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。後述するような米国での急速なウエストナイル熱の拡大には、このようなウエストナイルウイルスの生態学的な特徴によっている。

ウイルスの分布（1998年以前）：

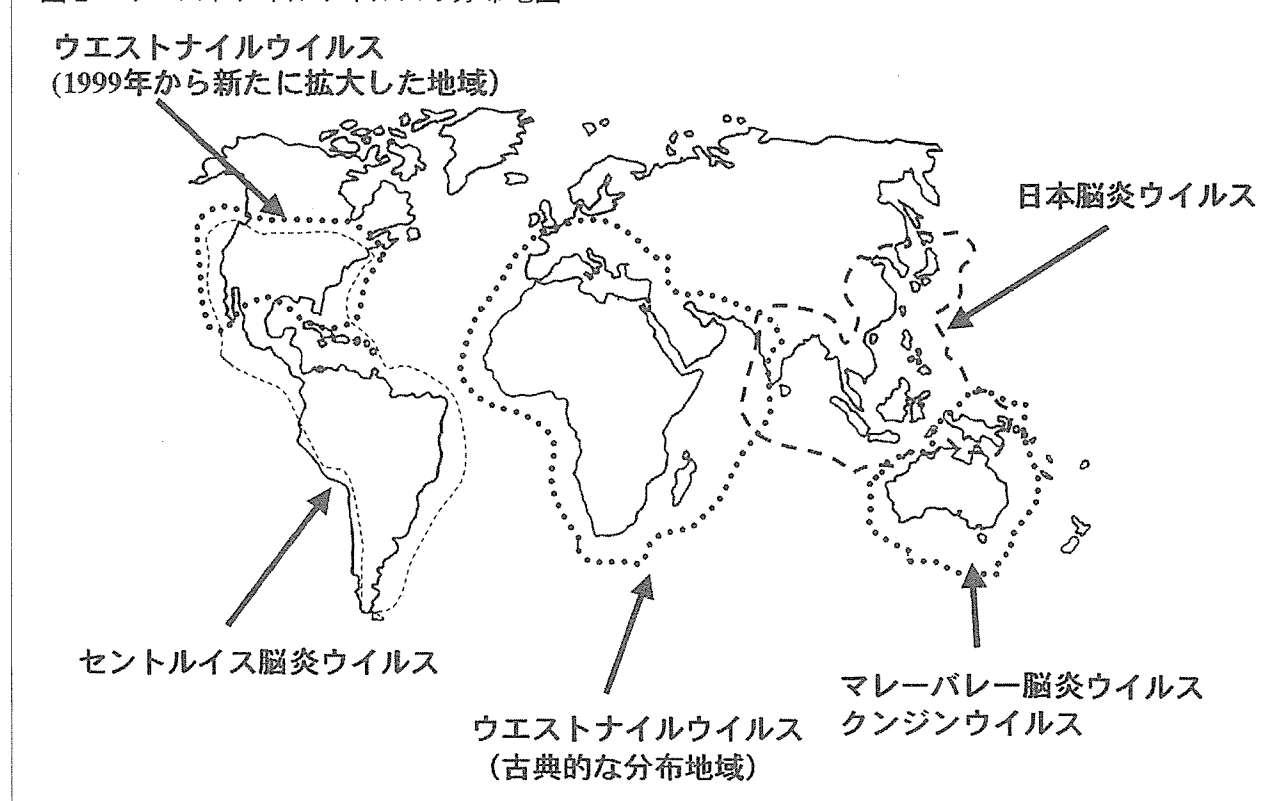
ウエストナイルウイルスは日本脳炎ウイルス、タンジンウイルス、マレー溪谷脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルスなどのフラビウイルスと抗原性が似ており、遺伝子の塩基配列のレベルでも極めて近縁であることから、数多いフラビウイルスの中でも特に日本脳炎ウイルスグループと呼ばれている。これらの日本脳炎ウイルスグループのウイルスは、1998年までは比較的明確な境界で分けられた地域に生息していた。すなわち、ウエストナイルウイルスはアフリカ、中近東、地中海地域、ヨーロッパの一部、さらに西アジア、インドまで、いわゆる旧大陸にひろく分布し、日本脳

炎ウイルスは東アジアから東南アジアで活動し、アメリカ大陸ではセントルイス脳炎ウイルスが生息していた（図2）。この現象は、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られていた。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生息地域には他のウイルスは深く侵入することはないと考えられていた。しかし1999年、ウエストナイルウイルスは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。

アメリカ大陸への侵入と流行（1999年以後）：

1999年、ウエストナイルウイルスが大西洋を越えて新大陸へ侵入するという、ウエストナイルウイルスの歴史のなかでも特筆すべき事件が発生した。それは1999年8月の中頃、夏も終わりに近づいたニューヨーク市中の病院につづげざまに2名の急性ウイルス脳炎の患者が運び込まれた。異常を察知した担当医が、同様な症例について疫学的

図2 ウエストナイルウイルスの分布地図



調査を行うようにニューヨーク市の衛生当局に依頼したところ、市の中心部のクイーンズ地区で急性脳炎が多発していることが確認された。検査の結果、これはウエストナイルウイルスによるウイルス性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。さらにヒトや鳥からウイルスが分離され、そのウイルス遺伝子の塩基配列解析から、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なった²⁾。

1999年には、ウエストナイルウイルスは周辺の4つの州で発見され、患者も62名発生したが、冬の到来とともに脳炎の流行は終息した。しかし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、春になると恐れていたように再び野鳥で流行を拡大しはじめ、ウエストナイルウイルスが新大陸に土着したことが確認された。その後、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、加えて患者数は爆発的に増加して2002年には4156名(内284名死亡)、2003年には9862名(内264名死亡)という大きな被害が発生している(表)。2004年は、9月14日現在で1386名(内35名死亡)の患者が確認され、特にカリフォルニアではすでに392名(2003年は1年間で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。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、一般医療にも影響を及ぼしている。

症状と診断：

約80%の感染者は不顕性に経過すると見積もられているが、発症した場合の症状は多彩である。日本脳炎でみられる中枢神経障害からデング熱のよう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る。しかしウエストナイルウイルス感染症は、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では、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いる。その名のとおり「ウエストナイル熱」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。デング様の皮疹は約半数の症例(米国では約20%)で、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、終生免疫が得られる。まれに高齢者において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、米国に侵入したウエストナイルウイルスの最大の特徴は、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ことが挙げられる。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多くの鳥も脳炎で死んでいる。即ち鳥での病原性も強いことも特徴として挙げられる。ア

表. 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 4156名 (284名死亡)
2003年	46州	感染者 9862名 (264名死亡)

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、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。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中枢神経親和性の強い株であり、より危険なウイルス株であると考えられる。

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、などが見られる。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が行われる。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法によるウエストナイルウイルス特異的 IgM 抗体検査がある。商業レベルで提供される検査のなかで、ウエストナイルウイルスに対する予備的抗体検査としては、日本脳炎のHI検査が有用である。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よく似ており、わが国では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かっている⁴⁾。つまりウエストナイルウイルス感染を除外したい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。無論、ウエスト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必要がある。

おわりに：

ウエストナイルウイルスは、すでに2003年の終わりにロッキー山脈を迂回してカリフォルニア州に侵入し、今年は西海岸ですでに大流行が発生し

ている。米国の西海岸から日本・アジアへは多数の航空機・船舶が往来している。日本においては、媒介蚊となるアカイエカをはじめとする蚊類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。今後、わが国の夏季にウイルスが飛来した場合には急速に拡大するのはまず間違いないだろう。さらに、香港・台湾や中国南部などウエストナイルウイルスの生息により適した地域に侵入したのち日本に持ち込まれる可能性もある。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・サーベイランスを強化し、水際でウイルスの侵入を阻止する努力を払っている。今のところ、米国の強毒な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。しかし、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認可されていないので、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うことが重要であるとともに、侵入した場合にそなえた媒介蚊対策に関する市民の啓蒙活動などを実施する必要がある。またワクチン・治療薬開発や認可にかかる作業を促進させることが急務であると思われる。

(文献)

- 1) Smithburn K.C. et al. A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. *Am. J. Trop. Med.* Vol.20: 471-492. 1940
- 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. Eeiological 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

