

- 41) Muranyi, W., Bahr, U., Zeier, M., and van der Woude, F.J. 2005. Hantavirus infection. *J. Am. Soc. Nephrol.* **16**: 3669–3679.
- 42) Netski, D., Thran, B.H., and St Jeor, S.C. 1999. Sin Nombre virus pathogenesis in *Peromyscus maniculatus*. *J. Virol.* **73**: 585–591.
- 43) Nichol, S.T., Spiropoulou, C.F., Morzunov, S., Rollin, P.E., Ksiazek, T.G., Feldmann, H., Sanchez, A., Childs, J., Zaki, S., and Peters, C.J. 1993. Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science* **262**: 914–917.
- 44) Niklasson, B., Hornfeldt, B., Lundkvist, A., Bjorsten, S., and Leduc, J. 1995. Temporal dynamics of Puumala virus antibody prevalence in voles and of nephropathia epidemica incidence in humans. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **53**: 134–140.
- 45) Olsson, G.E., White, N., Ahlm, C., Elgh, F., Verlemyr, A.C., Juto, P., and Palo, R.T. 2002. Demographic factors associated with hantavirus infection in bank voles (*Clethrionomys glareolus*). *Emerg. Infect. Dis.* **8**: 924–929.
- 46) Padula, P., Figueroa, R., Navarrete, M., Pizarro, E., Cadiz, R., Bellomo, C., Jofre, C., Zaror, L., Rodriguez, E., and Murua, R. 2004. Transmission study of Andes hantavirus infection in wild sigmodontine rodents. *J. Virol.* **78**: 11972–11979.
- 47) Padula, P.J., Edelstein, A., Miguel, S.D., Lopez, N.M., Rossi, C.M., and Rabinovich, R.D. 1998. Hantavirus pulmonary syndrome outbreak in Argentina: molecular evidence for person-to-person transmission of Andes virus. *Virology* **241**: 323–330.
- 48) Peters, C.J., Simpson, G.L., and Levy, H. 1999. Spectrum of hantavirus infection: hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome. *Annu. Rev. Med.* **50**: 531–545.
- 49) Plyusnin, A., Vapalahti, O., Lankinen, H., Lehvaslaiho, H., Apekina, N., Myasnikov, Y., Kallio-Kokko, H., Henttonen, H., Gavrillovskaia, I., and Vaheri, A. 1994. Tula virus: a newly detected hantavirus carried by European common voles. *J. Virol.* **68**: 7833–7839.
- 50) Ravkov, E.V., Rollin, P.E., Ksiazek, T.G., Peters, C.J., and Nichols, S.T. 1995. Genetic and serologic analysis of Black Creek Canal virus and its association with human disease and *Sigmodon hispidus* infection. *Virology* **210**: 482–489.
- 51) Rollin, P.E., Ksiazek, T.G., Elliott, L.H., Ravkov, E.V., Martin, M.L., Morzunov, S., Livingstone, W., Monroe, M., Glass, G., Ruo, S., Khan, A.S., Childs, J.E., Nichols, S.T., and Peters, C.J. 1995. Isolation of black creek canal virus, a new hantavirus from *Sigmodon hispidus* in Florida. *J. Med. Virol.* **46**: 35–39.
- 52) Schmaljohn, C.S., Hasty, S.E., Harrison, S.A., and Dalrymple, J.M. 1983. Characterization of Hantaan virions, the prototype virus of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J. Infect. Dis.* **148**: 1005–1012.
- 53) Song, J.W., Baek, L.J., Gajdusek, D.C., Yanagihara, R., Gavrillovskaia, I., Luft, B.J., Mackow, E.R., and Hjelle, B. 1994. Isolation of pathogenic hantavirus from white-footed mouse (*Peromyscus leucopus*). *Lancet* **344**: 1637.
- 54) Tamura, M. 1964. Occurrence of epidemic hemorrhagic fever in Osaka city: first cases found in Japan with characteristic feature of marked proteinuria. *Biken J.* **7**: 79–94.
- 55) Torrez-Martinez, N., Bharadwaj, M., Goade, D., Delury, J., Moran, P., Hicks, B., Nix, B., Davis, J.L., and Hjelle, B. 1998. Bayou virus-associated hantavirus pulmonary syndrome in Eastern Texas: identification of the rice rat, *Oryzomys palustris*, as reservoir host. *Emerg. Infect. Dis.* **4**: 105–111.
- 56) Tsai, T.F. 1987. Hemorrhagic fever with renal syndrome: mode of transmission to humans. *Lab. Anim. Sci.* **37**: 428–430.
- 57) Umenai, T., Lee, H.W., Lee, P.W., Saito, T., Toyoda, T., Hongo, M., Yoshinaga, K., Nobunaga, T., Horiuchi, T., and Ishida, N. 1979. Korean haemorrhagic fever in staff in an animal laboratory. *Lancet* **1**: 1314–1316.
- 58) Verhagen, R., Leirs, H., Tkachenko, E., and Van Der Groen, G. 1986. Ecological and epidemiological data on hantavirus in bank vole population in Belgium. *Arch. Virol.* **91**: 193–205.
- 59) Yanagihara, R., Amyx, H.L., and Gajdusek, D.C. 1985. Experimental infection with Puumala virus, the etiologic agent of nephropathia epidemica, in bank voles (*Clethrionomys glareolus*). *J. Virol.* **55**: 34–38.
- 60) Yanagihara, R., Svedmyr, A., Amyx, H.L., Lee, P., Goldgaber, D., Gajdusek, D.C., Gibbs, C.J., Jr., and Nystrom, K. 1984. Isolation and propagation of nephropathia epidemica virus in bank voles. *Scand. J. Infect. Dis.* **16**: 225–228.
- 61) Zeier, M., Handermann, M., Bahr, U., Rensch, B., Muller, S., Kehm, R., Muranyi, W., and Darai, G. 2005. New ecological aspects of hantavirus infection: a change of a paradigm and a challenge of prevention—a review. *Virus Genes* **30**: 157–180.

四類感染症

ハンタウイルス肺症候群

Hantavirus pulmonary syndrome (HPS)

有川二郎

Key words : 人獣共通感染症, 腎症候性出血熱 (HFRS), ハンタウイルス感染症, 齧歯類, 呼吸器疾患

はじめに

ハンタウイルス肺症候群 (Hantavirus pulmonary syndrome: HPS) はブニヤウイルス科のハンタウイルスを原因とする熱性疾患で, 齧歯類を自然宿主とする人獣共通感染症である。HPS 発生は 1993 年, 北米で発見されたが, その後, 南米各国にも流行が存在することが明らかになった。HPS は急性の呼吸困難とショックを原因として高い死亡率 (約 30%) を示すため大きな問題になっている。

自然宿主となる齧歯類が南北アメリカ大陸にのみ生息しているため, 本症の発生はこれまでのところ南北アメリカ大陸に限局し, 我が国での発生例はない。しかし, HPS は '感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律' (以下, 感染症法と記す) において患者の届出が必要な四類感染症に分類され, 輸入症例への対応が求められている。

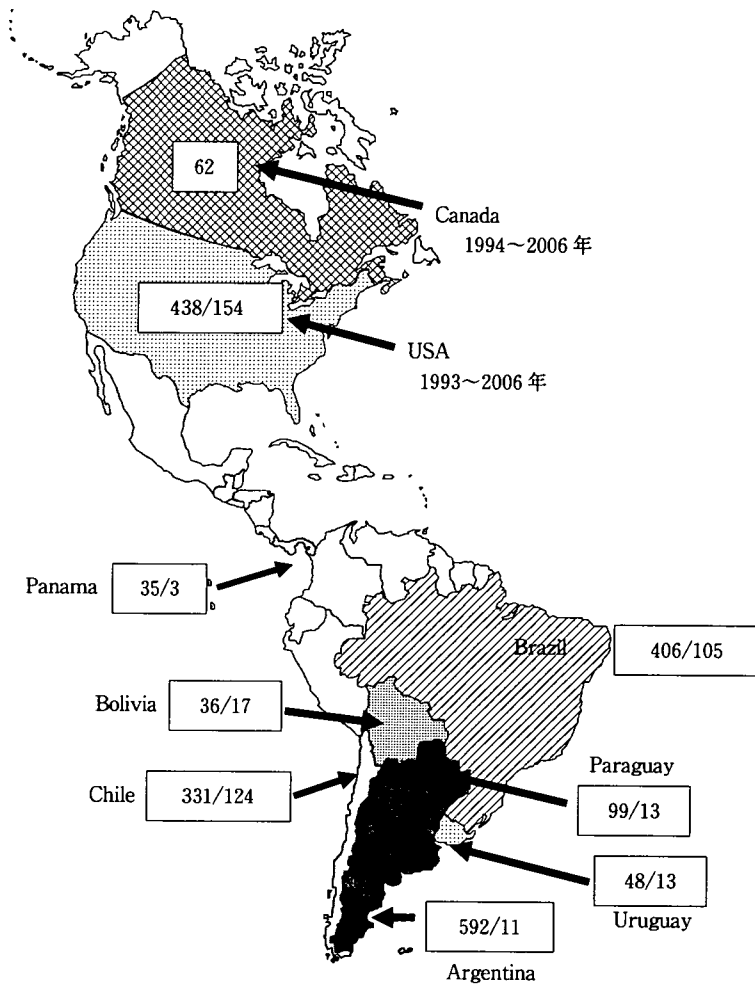
本稿では, HPS について, 疫学と疾患の概要について述べたい。腎症候性出血熱 (hemorrhagic fever with renal syndrome: HFRS) の原因ウイルスも HPS ウイルスに近縁のハンタウイルスであるが, その流行はユーラシア大陸全域で発生している。HFRS の稿を参照されたい。

 1. 疫学^{1,2)}

1993 年 5 月, 米国南西部のニューメキシコ州, アリゾナ州, ユタ州およびコロラド州が直角に交わるいわゆる four corners region と呼ばれる地域で, インフルエンザ様症状を呈したあと急性の呼吸困難によって死亡する症例が相次いで報告された。当初報告された 24 例の重症例のうち 80% が死亡した。腺ベストやその他の呼吸器疾患の原因となる感染症, また, 害獣駆除の毒ガスが原因として疑われたがいずれも否定された。ナバホインディアンに発生が集中していたため, ナバホ病などと呼ばれ, ナバホインディアンの人たちに対する過剰な差別行動が起きた。

米国疾病管理センター (CDC) は, 精力的な調査を行い, 新しいタイプのハンタウイルスが原因であること, 更にシカネズミという北米に広く生息する齧歯類が自然宿主となっていることを明らかにした。これらの発見を, 最初の患者が報告されてから約 1 カ月以内という極めて短期間のうちに成し遂げたのである。その後の調査によって流行は北米全域に存在し, 発生がナバホに限ったものではないことも明らかになり混乱は終息した。2006 年 5 月現在, 438 例の全症例中では, 白人 78%, アメリカインディア

Jiro Arikawa: Institute for Animal Experimentation, Hokkaido University Graduate School of Medicine 北海道大学大学院医学研究科附属動物実験施設



南米各国は1993~2004年までの成績

図1 南北アメリカにおけるHPS発生数(症例数/死亡数)
(文献⁹⁾より引用、一部改変)

ン19%, 黒人2%, アジア1%である⁹⁾。

1993年の発生以来、2006年5月までに全米32州から438例が報告され、うち154例が死亡した(35%) (図1, Pan American Health Organizationのホームページ⁹⁾より引用、一部改変)。また、カナダでも1994~2006年までにアルバータ州を中心に62例が報告されている。死亡例総数は発表されていないが、1994~99年までの32例ではうち12例(38%)が死亡していることから、米国と同様の死亡率を示していると思われる。米国では、1993年以降、毎年20~50

例程度が報告されている。本症は急性の経過を特徴とし、治療は対症療法に依存することから、効果的な治療が困難で、2000年以降の死亡率だけをみても依然として22~42%の高い死亡率を示している。

1993年以降、南米諸国にもHPSが流行していることが明らかになってきた。2004年までの報告では、南米の7つの国々から合計1,547例、286死亡例(18.5%)である⁹⁾。そのほかにも未確認例が多数あるものと推察されている。南米ではコットンラットが主な自然宿主である。

2. 病原体と感染経路

ハンタウイルスはブニヤウイルス科ハンタウイルス属に分類される RNA ウイルスで、直径約 80~100nm の球形でエンベロープをもつウイルスである。ハンタウイルスの中の、シンノブレ型が北米で、南米ではアンデス型が HPS の原因となる主なウイルスである。自然宿主となる齧歯類は高い中和抗体を保有するにもかかわらず、不顕性に持続感染し、糞尿や唾液中にウイルスを長期間排泄する。感染齧歯類によって汚染された家屋を掃除する際、ウイルスを含む粉塵などにより呼吸器感染することが多い。これまで、ヒトからヒトへの伝播は確認されていない。しかし、唯一の例外として、1996 年にアルゼンチンとチリにまたがって発生した一流行がある⁶⁾。この流行では、ヒトからヒトへ直接伝播したことが、疫学的にもまた同一のウイルス遺伝子が各患者から得られたことなどにより強く示唆されている。幸い、再発は報告されていないが、死亡率が 50% にも達したことから、今後も注意が必要である。ダニなどの節足動物をベクターとすることを示唆する成績は得られていない。

3. 症 状

WHO ハンタウイルスレファレンスセンター出版の診断マニュアル⁶⁾、米国 CDC のホームページ (All About Hantaviruses)⁷⁾、また、感染症法に基づく届出の基準⁸⁾を基に、病態ならびに臨床診断に有効とされる所見を表 1 にまとめた。

それらによると、HPS は両側性の間質性肺浸潤および多くの場合、酸素吸入を必要とする呼吸障害を特徴とする熱性疾患ととらえることができる。前駆症状は、発熱、悪寒、筋肉痛、頭痛、咳、消化器症状である。肺の浮腫、水腫の急性の拡大が特徴で、入院直後の X 線写真では約 1/3 の症例で肺の浮腫の徴候が認められるが、48 時間後にはほぼ全例で間質性の浮腫が顕著に出現するという。同時に、多量の滲出液が胸腔内に急速に貯留する。このため、呼吸困難とショックが進行して高い死亡率につながる(図

表 1 HPS の病態と臨床診断に有効な所見

潜伏期	9~33 日間(多くは 2~3 週間)
前駆症状	発熱、頭痛、悪寒、筋肉痛、咳、消化器症状
臨床症状	頻呼吸、肺浮腫(水腫)、胸腔内滲出液貯留 急性経過(死亡例の多くが 8 病日以内)
標的臓器	肺
臨床所見	白血球増加、血小板減少、血液濃縮
臨床診断に有効な所見	・ 38.3 度以上の発熱 ・ 呼吸障害 ・ 入院後 1 週間以内の肺内滲出液貯留 ・ 流行地への渡航歴の有無

2, CDC ホームページより引用⁷⁾).

4. 診 断⁸⁾

HPS は感染症法によって、四類感染症に分類されている。このため、本症を診断した医師には、最寄りの保健所に即時届出の義務がある。HPS の診断マニュアルが国立感染症研究所から各衛生研究所などへ配布されているが、臨床的にハンタウイルス感染症が疑われる場合、最寄りの保健所や衛生研究所を通して検査を依頼する。病原診断としては、ELISA 法や間接蛍光抗体法によって、HPS ウイルスに対する IgM, IgG 抗体の検出、免疫組織化学的手法での組織中のウイルス抗原の検出や RT-PCR 法によるウイルス遺伝子の検出がある。

典型的実験室内診断項目は、血液濃縮、白血球の左方変移、好中球、白血球増加症、血小板減少症、免疫芽球の出現である。また、HPS は輸入感染症として注意すべき感染症であることから、診断に際しては、流行国への渡航歴や動物との接触の可能性についての聞き取りも重要である。

5. 治 療⁷⁾

対症療法による。HPS では経過が急速で死亡率が高いため、HPS が臨床的に疑われる場合、直ちに集中治療室に移し、呼吸困難と低血圧、ショックに対する迅速な処置を行う。肺浮腫出現の 2~3 日前に血小板が減少(13 万/mm³以下、

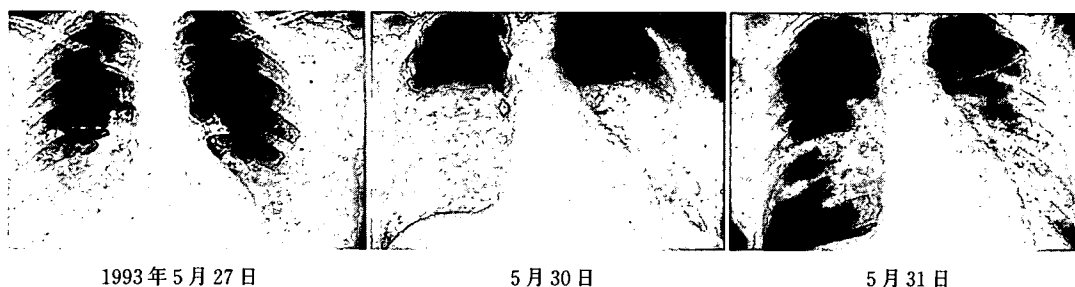


図2 HPS患者の胸部X線写真(文献⁷⁾より引用)

まれに $2万/mm^3$ 以下)することが多く、集中治療開始の判断に有効である。リバビリンは効果が認められていない。

6. 予 防⁷⁾

感染予防のためには流行地では感染齧菌類の生息域に入らないように努め、また、齧菌類の進入を促すような食糧や残飯などの不用意な管理を行わないなどの対応が必要である。感染齧菌類の糞尿で汚染されている可能性のある家屋を掃除する場合、あらかじめ、洗剤や塩素系の消毒薬などで床面などを湿らせてから拭き取るなどして、塵埃の発生を極力避ける。

HPSのワクチンはまだ研究段階である。HPSとHFRS原因ウイルスは抗原性に隔たりが大きく、HFRSワクチンではHPSウイルスの感染予防はできないと考えられる。

感染齧菌類は、終生抗体を保有するので、流行防止対策や疫学的対策のためには齧菌類の抗体調査が有効である。

おわりに

米国におけるHPSの発見は1993年であるが、インディアンの記録などから遙か以前から北米の風土病として土着していたと考えられている。それが、近年の気候の変化によって、砂漠が緑化し、自然宿主であるシカネズミが大繁殖したことにより、流行が拡大したと考えられている。我が国では、幸いこれまでHPSの流行は発生していないが、地球規模の気象変化、また高速・大量輸送の現実から流行の起きる可能性も否定できない。様々な感染症に注意を払い、類似疾患に接したときの迅速な情報提供が望まれる。

□ 文 献

- 1) 有川二郎：ハンタウイルス感染症。ウイルス 46: 119, 1996.
- 2) Hughes JM, et al: Hantavirus pulmonary syndrome: An emerging infectious disease. Science 262: 850-851, 1993.
- 3) All About Hantaviruses. Case Information: Hantavirus Pulmonary Syndrome Case Count and Descriptive Statistics. CDC homepage (<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hanta/hps/noframes/caseinfo.htm>).
- 4) Number of Cases of Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS) (Region of the Americas, 1993-2004). Pan American Health Organization homepage (<http://www.paho.org/common/Display.asp?Lang=E&RecID=1971>).
- 5) Wells RM, et al: An unusual hantavirus outbreak in Southern Argentina: Person-to-person transmission? Emer Infect Dis 3: 171-174, 1997.
- 6) Lee JS, et al: Clinical manifestations and treatment of HFRS and HPS. In: Manual of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome and Hantavirus Pulmonary Syndrome (ed by Lee HW), p17, WHO Collaborating Center for Virus Reference and Research (Hantavirus), Seoul, 1998.
- 7) All About Hantaviruses. Hantavirus Pulmonary Syndrome Technical Information. CDC homepage (<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hanta/hps/noframes/phys/technicalinfoindex.htm>).

- 8) 「感染症新法に基づく医師からの都道府県知事等への届出のための基準について」(平成 11 年 3 月 30 日 健医感発第 46 号 各都道府県・各政令市・各特別区衛生主管部(局)長宛 厚生省保健医療局 結核感染症課長通知)

四類感染症

腎症候性出血熱

Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS)

有川二郎

Key words : 人獣共通感染症, ハンタウイルス肺症候群 (HPS), ハンタウイルス感染症, 齧歯類, 四類感染症

はじめに

腎症候性出血熱 (hemorrhagic fever with renal syndrome: HFRS) はブニヤウイルス科のハンタウイルスを原因とする熱性疾患で, 腎臓の機能障害を伴う出血熱という点の特徴である。齧歯類を自然宿主とし, 糞尿中に排泄されたウイルスによってヒトに感染する人獣共通感染症である。

現在, 我が国での発生はないが, 近隣諸国の中では, 中国, 韓国, ロシアで流行が報告され, また, 我が国の港湾地区のドブネズミが高率に感染していることから, 輸入症例や未確認症例の存在が危惧されている。このため, 本症は‘感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律’ (以下, 感染症法と記す) において四類感染症に分類され, 診断した医師に届出の義務がある。

本稿では, HFRS について, 疫学と疾患の概要を中心に紹介する。ハンタウイルス肺症候群 (HPS) も HFRS ウイルスに近縁のウイルスを原因とするが, その流行は南北アメリカ大陸に局限している。HPS の稿を参照されたい。

1. 歴史¹⁾

ユーラシア大陸全域で以前から腎臓の機能障

害を伴う出血熱の存在が知られていた。それぞれの地方で風土病として, 北欧では流行性腎症, 中国では孫呉熱, 虎林熱, 二道崗熱, 韓国では韓国型出血熱と呼ばれていた。

第二次世界大戦中, 旧日本陸軍 (関東軍) は旧満州 (中国東北地方) で本症に遭遇し, 1 万人以上の患者と 3,000 人以上の死亡例が報告され, 大きな問題となった。日本軍医団の研究によって, 本症がウイルス性 (濾過性病原体) の疾患であることが明らかにされ, 流行性出血熱 (epidemic hemorrhagic fever: EHF) と命名された。現在でも中国では HFRS を流行性出血熱と呼んでいる。

1950 年代の朝鮮戦争時にも国連軍兵士の間で 3,000 例以上の発生例があり, 死亡率も 5~10% に達した。症状から EHF であることが判明したが, 原因ウイルスの分離には至らなかった。

1976 年, 韓国の李らによって, 韓国型出血熱流行地を流れるハンターン川のそばで捕獲されたセスジネズミから原因ウイルスが初めて分離された。そこで, この川の名前にちなみ, ハンターンウイルス (Hantaan virus) と命名された。このウイルスを用いた血清診断によって, 上述したユーラシア大陸全域で報告されていた類似疾患がいずれもハンターンウイルスと類似のウ

Jiro Arikawa: Institute for Animal Experimentation, Hokkaido University Graduate School of Medicine 北海道大学大学院医学研究科附属動物実験施設

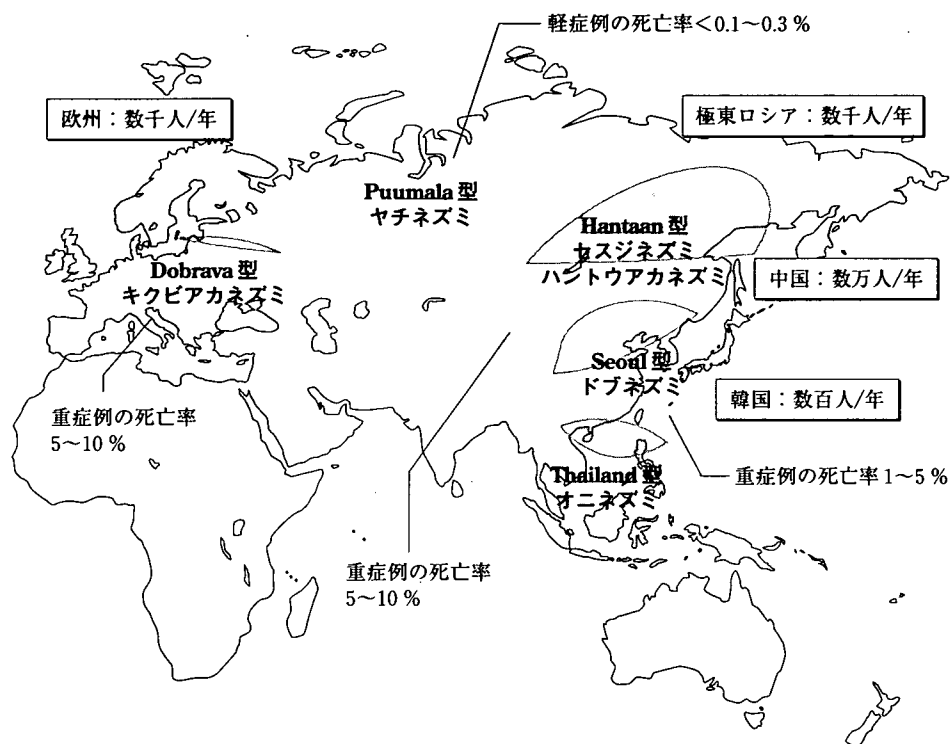


図1 HFRSの流行地域

ウイルスを原因とすることが明らかとなった。更に、抗原性や遺伝子性状が類似しているウイルスが次々と分離されたことから、原因ウイルスは、ブニヤウイルス科のハンタウイルス (Hantavirus) 属にまとめて分類されることとなった。また、1982年、世界保健機関 (WHO) は東京で研究集会を開催し、これらの関連した疾患を腎症候性出血熱と統一して呼称することを決定した。

2. 疫学²⁾

ハンタウイルスの中の、Hantaan (ハンタアン) 型, Seoul (ソウル) 型, Puumala (プーマラ) 型, Dobrava (ドブラバ) 型が HFRS の原因となる。ウイルス型ごとに、異なった種類の齧歯類を自然宿主としている。このため、齧歯類の生息地域に一致して流行が発生している。また、ヒトへの病原性もウイルスの型によって異なる傾向がある。Hantaan 型と Dobrava 型が最も病原性が高く、死亡例は重症例の 5~10% に達す

る。Seoul 型や Puumala 型ではそれよりも低率で、特に Puumala 型では軽症例がほとんどで、死亡率は多くの場合 0.1% 以下である。最大の流行国は中国で、年間数万人の患者が報告されている。そのほか、韓国では年間数百例、極東ロシアと欧州ではそれぞれ年間数千例の報告がある。最近、Pattamadilok らは、東南アジア諸国には Thailand (タイランド) 型ウイルスがオニネズミの間に広く感染し、HFRS の原因となり得ることを明らかにした³⁾ (図 1)。従来、原因不明の不明熱として診断されていた症例中にハンタウイルスを原因とするものが含まれている可能性が示唆されている。

我が国におけるハンタウイルス感染の背景と現状を表 1 にまとめた。これまでに、大阪 (梅田駅近く) でのドブネズミを感染源とする流行 (都市型流行) と実験用ラットを感染源とする流行 (実験室型流行) を経験しているが、現在流行の発生は報告されていない。しかし、北海道のほぼ全域で Puumala 型ウイルスに感染したエ

表 1 我が国におけるハンタウイルス感染症の背景

年	場 所	自然宿主齧歯類	患者数	死亡数
1940年代	中国(旧満州)	<i>Apodemus agrarius</i> (セスジネズミ)	1万人	3,000人
1960~70	大阪(梅田)	<i>Rattus norvegicus</i> (ドブネズミ)	119人	2人
1970~84	全国 22 研究機関	<i>Rattus norvegicus</i> (実験用ラット)	126人	1人
1984~98	全国 19カ所, 港湾地区と空港	感染したドブネズミ の生息を確認	患者発生の報告なし	
1992~現在	北海道ほぼ全域 富山県, 島根県	感染エゾヤチネズミ 感染アカネズミ	患者発生の報告なし 患者発生の報告なし	
1992年	国立大学動物実験施設	実験用ラット	抗体陽性者, 5人確認 (不顕性感染)	
1998年	原因不明肝炎患者血清 105 例中 3 例にハンタウイルス抗体確認			
1999年	北海道駐屯自衛隊 207 例中 2 例にハンタウイルス抗体確認			
2002年	西日本 31 病院, 血液透析患者 1,382 人中 14 例にハンタウイルス抗体確認			

ゾヤチネズミが発見され, また, 少数例ではあるが, 富山と島根で捕獲されたアカネズミが Hantaan 型に感染していることも明らかになった⁴⁾. 更に, 1975~98年までに実施された港湾区域における齧歯類の調査から, 全国 19カ所の港湾地区で捕獲されたドブネズミには Seoul 型ウイルスの感染が確認され, 予想以上に広い範囲で齧歯類の間にハンタウイルスが存在していると考えられている⁵⁾.

感染齧歯類が確認されているにもかかわらず, ヒトでの HFRS の流行は報告されていない. しかし, 原因不明肝炎患者⁶⁾, 慢性腎不全で血液透析中患者⁵⁾および感染エゾヤチネズミの生息する北海道での野外訓練歴の長い自衛隊隊員⁷⁾の中に抗体陽性例が確認されている. いずれも, ウイルス分離やゲノム検出は行われていないため, ハンタウイルス感染と疾患との関連は確定されていないが, 肝炎や腎不全は HFRS の症状として知られており, 継続調査と, 類似疾患に対する情報提供が望まれる.

3. 病原体と感染経路

ハンタウイルスはブニヤウイルス科ハンタウ

イルス属に分類される RNA ウイルスで, 直径約 80~100nm の球形でエンベロープをもつウイルスである. 自然宿主となる齧歯類は高い中和抗体を保有するにもかかわらず, 不顕性に持続感染し, 糞尿や唾液中にウイルスを長期間排泄する. それら糞尿などを含む粉塵などにより呼吸器感染すると考えられている. このため, 中国では, 齧歯類の活動が活発化する春と秋に感染例が増加する. ヒトからヒトへの直接伝播は報告されていない. しかし, 急性期の患者血液中には感染性ウイルスの存在が確認されており, 医療現場では注意が必要である. ウイルスの感染性は消毒用アルコールで容易に失活する. トゲダニをベクターとする成績が中国で得られているが, 他の流行国では節足動物をベクターとする成績は得られていない.

4. 症 状

WHO ハンタウイルスレファレンスセンター出版の診断マニュアル⁸⁾, 感染症法に基づく届出の基準⁹⁾を基に, 病態ならびに臨床診断に有効とされる所見を表 2 にまとめた.

HFRS は腎臓の機能障害を伴う出血熱という

表2 HFRSの病態と臨床診断に有効な所見

潜伏期	4~42日間(多くは2~3週間)
前駆症状	発熱, 頭痛, 筋肉痛
臨床症状	重症例: 発熱期, 低血圧期(出血出現), 乏尿期(蛋白尿出現), 利尿期(回復) 軽症例: 一過性の発熱と軽度の蛋白尿
標的臓器	腎臓
臨床所見	白血球増加, 血小板減少, 血液濃縮
臨床診断に有効な所見	・特徴的熱型 (急激な発熱と3~7日間の高熱の稽留とその後の解熱) ・蛋白尿(第6病日頃がピーク) ・白血球数減少(第3病日)の後, 増加(第6病日) ・血清GOT, GPT, LDH, CPK値の上昇 ・点状出血(上口蓋粘膜, 脳下部) ・齧歯類や実験動物(ラット)との接触の有無 ・流行地渡航歴の有無

点で特徴がある。重症例では発熱期, 低血圧期, 乏尿期, および利尿期が比較的明瞭に現れるが, 軽症例では一過性の発熱と軽度の蛋白尿で回復する。

5. 診 断⁹⁾

HFRSは感染症法によって四類感染症に分類されている。このため, 本症を診断した医師には最寄りの保健所に即時届出の義務がある。診断基準は, 診断した医師の判断により, 症状や所見から当該疾患が疑われ, かつ, ウイルス分離, PCR法などによる遺伝子の検出, または病原体に対する抗体の検出のいずれかの方法によって病原体診断や血清学的診断が行われたものである。HFRSの診断マニュアルが国立感染症研究所から各衛生研究所などへ配布されているが, 臨床的にHFRSが疑われる場合, 最寄りの保健所や衛生研究所を通して検査を依頼する。

6. 治療・予防

対症療法による。特に, 低血圧によるショック, 腎不全に対する処置。流行地では感染齧歯類の生息域に入らないように努め, また, 齧歯類の住居への進入を防ぐ。哺乳マウス脳や組織培養細胞由来不活化ワクチンが中国や韓国で開発され, ハイリスクグループに投与され効果が報告されている。我が国では市販されていない。

おわりに

現在, 我が国ではHFRSの発生は報告されていない。しかし, ヒトや齧歯類を対象にした疫学的調査・研究から, 広く齧歯類の間にはウイルスが存在し, 未診断の患者の存在も危惧されている。また, 近隣のアジア諸国はHFRSの流行国であり, 輸入感染症としても注意を払うべきである。感染症が疑われる原因不明の疾患に対する迅速な情報提供が望まれる。

■文 献

- 1) 有川二郎, 橋本信夫: 腎症候性出血熱。ウイルス 36: 233-251, 1986.
- 2) Lee HW, et al: Epidemiology and epizootiology. In: Manual of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome and Hantavirus Pulmonary Syndrome(ed by Lee HW, et al), p39-73, WHO Collaborating Center for Virus Reference and Research(Hantavirus), Seoul, 1998.
- 3) Pattamadilok S, et al: Geographical distribution of hantaviruses in Thailand and potential human health significance of *Thailand virus*. Am J Trop Med Hyg 75: 994-1002, 2006.

- 4) Lokugamage N, et al: Epizootiological and epidemiological study of Hantavirus infection in Japan. *Microbiol Immunol* 48: 843-851, 2004.
- 5) 内田幸憲ほか：我が国におけるハンタウイルス感染症(腎症候性出血熱)の疫学的検証. 腎炎・透析患者血清抗体価調査とそ族のハンタウイルス抗体調査. 厚生労働省科学研究費 新興・再興感染症研究事業 輸入動物が媒介する動物由来感染症の実態把握及び防御対策に関する研究 平成 14 年度研究成果報告書, p6-22, 2003.
- 6) Kariwa H, et al: Detection of hantaviral antibodies among patients with hepatitis of unknown etiology in Japan. *Microbiol Immunol* 44: 357-362, 2000.
- 7) Arikawa J, et al: Epidemiology and epizootiology of Hantavirus infection in Japan. *Jpn J Infect Dis* 54: 95-102, 2001.
- 8) Lee JS, et al: Clinical manifestations and treatment of HFRS and HPS. In: *Manual of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome and Hantavirus Pulmonary Syndrome* (ed by Lee HW, et al), p17-38, WHO Collaborating Center for Virus Reference and Research (Hantavirus), Seoul, 1998.
- 9) 「感染症法に基づく医師からの都道府県知事等への届出のための基準の改正について」(平成 15 年 11 月 5 日 健医感発第 1105006 号 各都道府県・各政令市・各特別区衛生主管部(局)長宛 厚生省保健医療局結核感染症課長通知)

ノロウイルス食中毒・感染症の現状と取組み 2006年流行のノロウイルス GII/4 株のゲノム解析

Genome Analysis of Norovirus GII/4 Variants Spread in Japan during 2006

国立感染症研究所
病原体ゲノム解析研究センター¹⁾
ウイルス第二部²⁾

本村和嗣¹⁾, 岡智一郎²⁾, 佐藤裕徳¹⁾

Center for Pathogen Genomics, National
Institute of Infectious Diseases¹⁾
Department of Virology II, National Institute of
Infectious Diseases²⁾

Kazushi MOTOMURA¹⁾, Tomoichiro OKA²⁾,
Hironori SATO¹⁾

I はじめに

ノロウイルスは、わが国においては秋から冬季にかけて流行する感染性胃腸炎の原因ウイルスである。ノロウイルス感染症は、食品産業、医療施設、高齢者施設などに、社会的、経済的、人的被害をもたらしている。昨秋冬期(2006～2007シーズン)は、過去最悪の症例数が報告された¹⁾。

RNAをゲノムにもつノロウイルスは、ほかのRNAウイルス同様に易変異性で、ゲノム情報を常時変化させている。われわれは、わが国に流行するノロウイルスゲノム全長の配列情報を継続的に蓄積し、データベース化する作業を2007年1月より開始した。ゲノム解析をもとに流行発生のしくみを検討し、ノロウイルス感染症の予防と監視に役立てることを目指している。本稿では、ゲノム解析の基礎となるノロウイルス感染症の疫学とウイルス学を要約する。次いで、2006秋冬期に全国各地で流行したノロウイルス GII/4 株のゲノム解析の進捗状況と予備的成果を報告する。

II ノロウイルス感染症の疫学とウイルス学

1 わが国のノロウイルス感染症の疫学

厚生労働省の食中毒統計(2006年食中毒発生状況)によると、ノロウイルスによる食中毒は、総事件数のうち33.5%、総患者数のうち70.8%を占めている。届け出があった食中毒患者数では第1位となっている²⁾。感染症発生動向調査(週報)や、病原微生物検出情報(月報)のデータは、日本ではノロウイルス感染症が12月から3月をピークにして全国的に流行していることを示している¹⁾。

ノロウイルスの感染経路として、①ウイルスに汚染した食品(飲食店、ホテル、旅館等で提供される料理、仕出し弁当、給食など)や水(飲料水、氷菓子、プールの水など)の飲食、②ヒト-ヒトの接触(高齢者施設の介護スタッフ、幼稚園や保育施設の保育士、まれにスポーツ競技など)、③汚染物表面や吐瀉物由来飛沫への曝露、などが報告されて

いる³⁾。個々の事例については、感染源が特定できる場合もある。生鮮食品や水でノロウイルスが増殖することは確認されていない。すべての事例について、おおもとの感染源は、ヒト(ウイルスキャリアー)である可能性が高い。しかし、全国的流行がなぜ生じるのかについては、依然として謎のまま残されている。

2 ノロウイルス粒子の形状と組成

ノロウイルスのウイルス粒子は、電子顕微鏡下で観察されている。直径30～38nmの正二十面体で、32個のコップ状のくぼみのある球形粒子として観察される⁴⁾。ウイルスのなかでは小さい部類に属する。ウイルスは、エンベロープをもたない。粒子内にウイルスゲノムを配置する。感染性粒子の正確な組成は不明である。精製した感染性粒子のプロテオーム解析の報告は、まだない。しかし、後述のように、精製したVP1タンパク質のみでウイルス様粒子(VLP: Virus Like Particle)が形成される。VP1に親和性をもつ生体高分子は、ウイルス粒子に取り込まれる可能性がある。

3 ノロウイルスタンパク質の立体構造

Estesらは、1999年に精製したVP1からなるVLPの低温凍結電子顕微鏡像(解像度約22Å)を得ることに成功し、ウイルス粒子のおおまかな形状が判明した⁵⁾。同時に、VP1のX線結晶構造解析にも成功した(解像度約3.4Å)⁵⁾。両成果の知見を併せることにより、ウイルス粒子の外殻はVP1タンパク質二量体が90対集まって形成されること、VP1はshell領域(S domain)と protruding 領域(P1-1, P1-2, P2)から構築されること、などVLPと構成単位の精密な立体構造が判明した。粒子形成機構、抗原性、細胞指向性など研究に重要な貢献をしている。

VP1のほかに、RNA依存性RNAポリメラーゼ

(RdRp)と3C-Likeプロテアーゼ(3CLpro)の立体構造が判明している。酵素は変異性が低く、通常、ウイルス増殖阻害剤を開発する際のよい標的となる。酵素の生化学的活性を指標にすれば、阻害剤候補分子のスクリーニングも可能であろう。しかしノロウイルスには、培養細胞を用いた増殖系や適切な小動物モデルがない。このため、候補分子の増殖阻害効果を評価することは、現在のところにはできない。

4 ノロウイルスタンパク質の種類と機能(図1)

ノロウイルスのゲノムは、約7.5～7.7kbのプラス鎖一本鎖RNAで、3つのopen reading frame(ORF)をコードする。前述のように、ノロウイルスには、細胞や動物を用いた感染・増殖系がない。このため、ウイルスの感染・増殖における個々の遺伝子産物の機能を知ることは難しい。したがって、ウイルスタンパク質の機能の理解の大半は、ピコルナウイルス等の近縁のウイルスの機能情報から類推している。

試験管内のタンパク質合成系では、ゲノムORF1塩基配列の情報をもとに、6種のタンパク質が合成される。これらは、酵素や非構造タンパク質としてウイルスの増殖に働くと考えられている。生化学的活性が判明し、その活性が増殖に果たす役割がほぼ間違いなく類推されているものとして、RdRpと3CLproが挙げられる。前者はウイルスゲノム複製、後者はORF1由来前駆体タンパク質の切断に働くとされる。切断されて成熟するORF1由来タンパク質として、3CLpro、RdRpのほかにp48、NTPase、p22、VPgがある。NTPase等、生化学的活性の一部が報告または類推されているものもあるが、ウイルス増殖における役割は不明である。

ORF2は、ウイルス粒子の外殻の構成単位とな

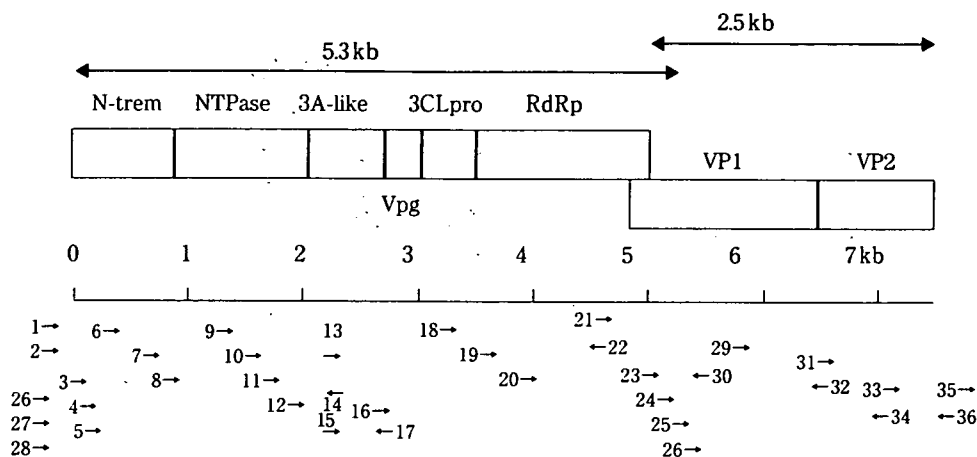


図1 RT-PCRとシーケンシングプライマー

るキャプシドタンパク質VP1(約60 kD)をコードする。VP1は、ウイルス粒子の最外郭に位置しており、ウイルスの抗原性と細胞指向性に直接かわる可能性が高い。ORF3は、約25 kD前後のVP2タンパク質をコードする。ウイルス粒子形成にかかわる構造タンパク質との報告があるが、その機能は確定していない。

5 ノロウイルスの易変異性

ノロウイルスのゲノムは、ウイルスの増殖に伴い、RdRpにより合成される。RdRpは、校正機能をもたない。このため、ノロウイルスは、ほかのRNAウイルス同様に、恒常的にゲノム情報を変化させる易変異性ウイルスと考えられている。ノロウイルス感染症の制御を試みる際には、自然界におけるウイルスの変異の実体を把握することが重要になる。しかし、わが国におけるノロウイルスゲノムの多様性は、ほとんどわかっていない。一方で、遺伝子断片の情報、特にVP1のS領域の一部の配列情報は、国立感染症研究所 ウイルス第二部と各地の衛生研究所の尽力により、近年、急速に蓄積している。

ノロウイルスは、VP1のS領域の塩基配列の近縁性に基づき、Group IからGroup Vまでの5つ

のグループに分けられる。さらに、Group Iは1～8型の遺伝子型、Group IIは1～17型までの遺伝子型、Group IIIは1～2型までの遺伝子型に分類されている⁶⁾。Group I、II、IV型は、主としてヒトに感染するが、Group IIIはウシ、Group Vはマウスに感染する。毎年、ヒトに流行するウイルスの遺伝子型は多岐にわたる。しかし、2000年以降はGroup IIの4型(GII/4)がおもな流行株となっている^{7, 8)}。

RNAウイルスの易変異性を加速するしくみの1つにゲノム組換えがある。ノロウイルスでも、同グループ内の遺伝型同士で起こるゲノム組換えが報告されている。例えば、解析したウイルス株の約8%に、ゲノム組換えが認められるとの報告もある⁹⁾。遺伝子断片の情報のみでは、組換えの有無を検出することはできない。このため、新規流行株の特徴を調べる際は、ゲノム全長の解析が必要となる。

ウイルス粒子の最外郭に位置するVP1のP2領域は、特に高変異性である。このため、自然界には、抗原性や細胞指向性の異なる種々の変異株が恒常的に発生している可能性がある。全国的な感染の流行は、それぞれが混在して広がるのか、それとも特定の特徴をもった株が広がるのかは興味

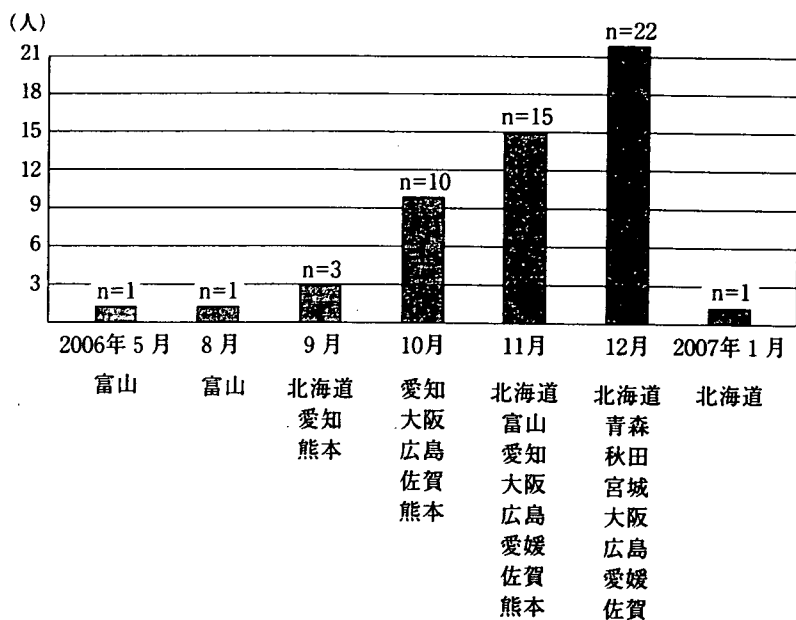


図2 糞便試料の収集時期

ある課題として残されている。VP1のP2領域は、新規流行株の特徴づけを行ううえで注目すべき領域の1つといえる。

Ⅲ 2006 秋冬期に流行したノロウイルスGⅡ/4株のゲノム解析

これまでに国内で流行したノロウイルスGⅡ/4株のゲノム全長の塩基配列情報は著しく少ない。一昨年、愛媛、堺、千葉で流行したウイルス3株のゲノム情報があるのみである。このため、ノロウイルス感染症の予防と監視に役立つ情報を十分に得ることは難しい。今回、われわれは、全国各地の衛生研究所の協力を得て、2006年5月～2007年1月の間に流行したノロウイルスGⅡ/4について、計37株のゲノム全長(約7.5kb)の塩基配列を解読した。ゲノム配列を解析した結果、流行株の起源、伝播様式、特徴などについて、興味ある知見を得た。

1 解析対象(図2)

2006年5月15日～2007年1月3日の間に、11の道府県で発生し、各道府県の衛生研究所にてノロウイルス感染症と確定した55症例(2検体のみ正確な採取日不明)を対象とした。糞便中のノロウイルスゲノムRNAを抽出して解析した。

2 ゲノム全長のシーケンシング

糞便にPBSを加え10%懸濁液を作成し、11,000 × g, 20分間遠心の後、その上清をRNA抽出液とした。このRNA抽出液より、QIAamp Viral RNA Mini Kit(QIAGEN)を使って、ノロウイルスRNAを抽出した後、G2SKRとOligo dT₃₀SXN¹⁰⁾を用いてcDNAを合成した。cDNAをtemplateにして、4種のGⅡ/4特異的プライマーを用いて相互に重複するNoVゲノムcDNA断片2種(約5.3kb, 2.5kb)をPCR増幅した。ABI3730(Applied Biosystems)を用い、direct sequence法により、塩基配列を調べた。37の糞便試料について、GⅡ/4

ゲノム全長(約7.5 kbps)の塩基配列を得た(図1)。

3 進化系統樹解析(図3)

今回、日本で猛威をふるったノロウイルスは、従来の流行株とは異なるウイルスなのか、また世界で流行する株とどのような関係にあるのか?等のウイルスの起源と伝播に関する疑問に答えるために、進化系統樹解析を行った。解析には、多数の塩基配列情報が蓄積しているShell領域(238bps)を用いた。ほかの国や地域で同定されNCBIで公表されている株の塩基配列をレファレンスとし、コンピュータプログラムMEGAを用いて、近接接合法による進化系統樹解析を行った。本稿の図のレファレンスには、2006年の早期にヨーロッパ、カナダ、香港、オーストラリアで検出されたGII/4株を含めた。英国株は、2006年2～6月に流行した検体を採取して解析したものである¹¹⁾。EU株は、オランダで同定されたものであるが、詳しい情報はない。香港では、2006年3～7月に、日本と同様、ノロウイルスの大流行が認められた¹²⁾。

系統樹解析の結果、2006秋冬期にわが国で流行した株の大半は、①2006年に世界各地で同定され

た英国株、EU株、香港株と近縁の株であること、②これまでに、わが国で流行した株とは異なること、③5月には検出され、11～12月までに全国に広がったこと、④キャプシドタンパク質の最も外側に位置するループ領域に変異をもつこと、などが判明した。また、一昨年、愛媛、堺、千葉で流行したウイルス株は、2006秋冬期には局地的な感染にとどまり、全国的な流行の原因にはなっていないことがわかった。ORF1, 2, 3領域で系統樹解析を行ったところ、同様の結果を得た。

これらの結果から、わが国の2006秋冬期においては、同一起源の新型ウイルス株が全国的な感染流行を引き起こした可能性が高いと推察された。このウイルス株は、ほぼ同じ時期にノロウイルスの世界的大流行(パンデミック)を引き起こしたことになる。このウイルス株は春期にすでに富山に存在している。近縁のウイルスが、2006秋冬期に全国の異なる地域に検出された。

この感染拡大様式から推察する限りは、2006秋冬期の全国的な流行が単一の汚染食材により生じたとは考えにくい。ヒト-ヒト、およびヒト-食材・水・環境の汚染-ヒトの経路による感染拡大

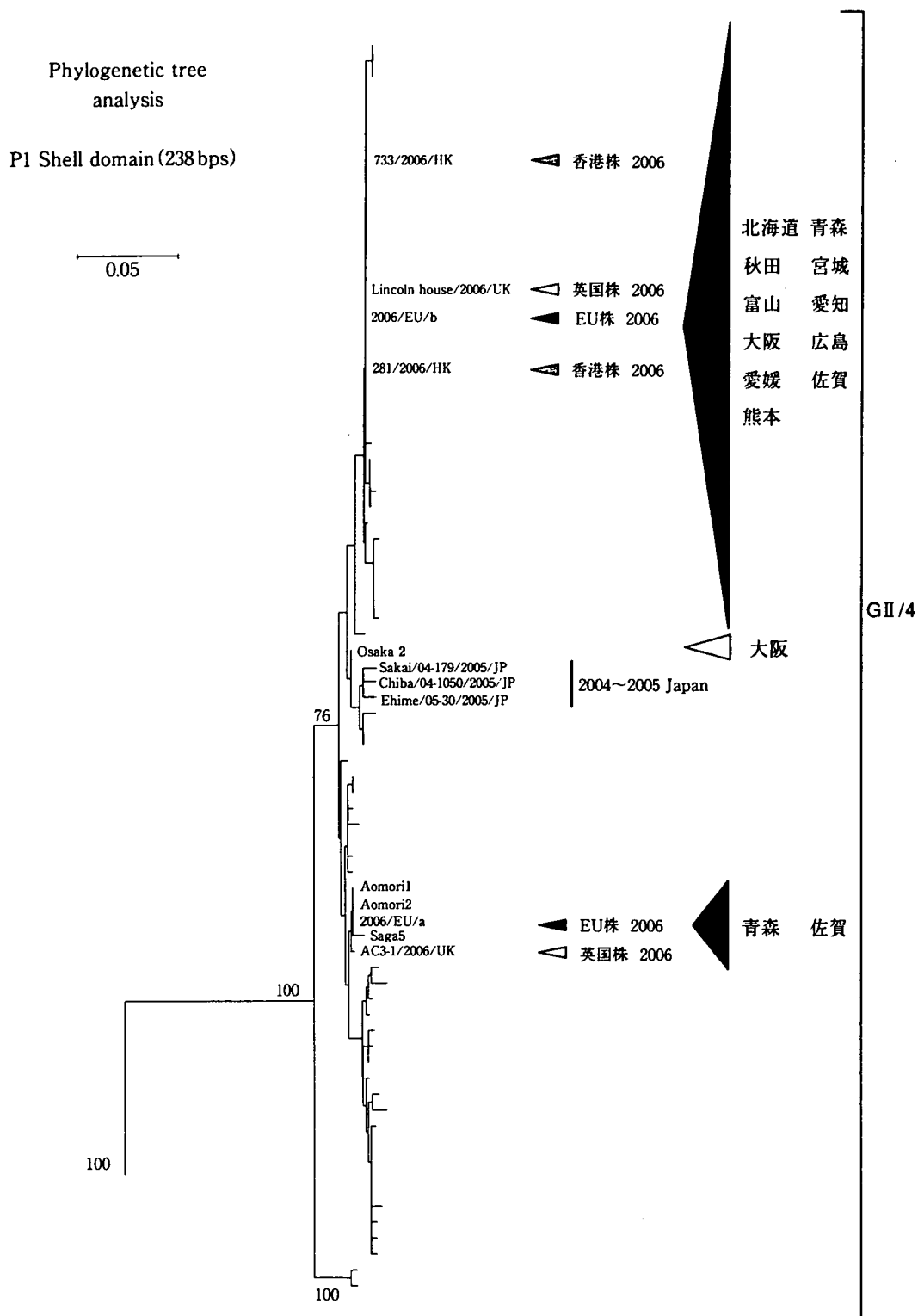


図3 VP1の進化分子系統樹解析(238 bps)

が、重要な役割を果たしていることが疑われる。この仮説を支持する研究成果として、ノロウイルス感染者の一部は、感染後2～3日の急性感染期を過ぎた後も、数カ月にわたって、ウイルスを排出するという報告がある^{13,14)}。さらに、ノロウイルスに感染しても、不顕性感染が1～2%認められるとの報告もある¹⁵⁾。われわれは、これまで考えられていたよりもはるかに高頻度に、ノロウイルスに接触しているのかもしれない。

4 2006 秋冬期流行株のキャプシドタンパク質の特徴(図4)

今回、全国的な流行の原因となった株に特徴的に見られる変異をゲノム全長にわたって抽出した。本稿では、キャプシドタンパク質VP1領域の変異を紹介する。抽出した変異を、VP1立体構造上に表示した。キャプシドの変異は、VP1の最も外側に位置するループ(P2領域)に集中して生じていることがわかった。今回の流行株の抗原性、免疫感受性、もしくは細胞指向性や宿主域は、従来の流行株とは異なる可能性がある。

今回の株に特徴的な変異は、ほかの遺伝子にも見出されている。これらのあるものは、ウイルス増殖能を変化させるかもしれない。今のところは、ウイルス増殖系がないために、ゲノム変異の意味について決定的な結論は出せない。しかし、日々蓄積するノロウイルスのウイルス学情報と計算機を用いたタンパク質の構造・機能変化の解析をもとに、変異がウイルスの変化に及ぼす影響をある程度正確に推測することは可能と考えている。

IV おわりに

今回の解析により、2006年初頭にヨーロッパ・香港等で流行したウイルスと近縁の株が、数カ月をかけて日本全国に広がっていった流行の実体が明らかになった。この株は、キャプシドタンパク

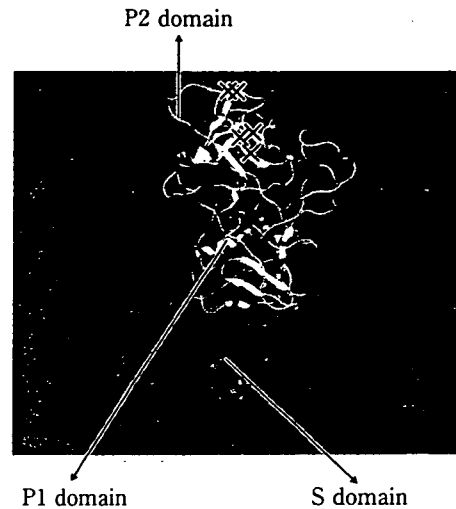


図4 2006秋冬期流行株のVP1の変異箇所(X)

質VP1の最も外側に位置するループ領域に複数の変異をもつ。したがって、免疫感受性や細胞指向性が、従来の流行株とは異なるかもしれない。われわれが常時ノロウイルスに曝露されているとすれば、キャプシドタンパク質の変化により免疫感受性が低下した変異株が、ヒト集団での感染拡大に有利と考えられる。VP1 P2領域が再び変化した新型ウイルスが、次の流行を引き起こすのかどうか、を検討する必要がある。そこで、引き続きノロウイルスのゲノム情報の変化を追跡していきたい。ゲノム解析情報と、日々進展するノロウイルスの生物学情報を解析することにより、ノロウイルス感染症の流行発生のメカニズムについて理解を深めたい。そして、得られた知見をノロウイルス感染症の対策に役立てていきたい。

謝 辞

糞便試料の収集に、以下の先生にご協力いただきました。厚く御礼申し上げます。

吉澄志磨先生(北海道立衛生研究所)、三上稔之先生(青森県環境保健センター)、斉藤博之先生(秋田県健康環境センター)、植木洋先生(宮城県健康環境センター)、滝澤剛則先生(富山県衛生研究所)、

小林慎一先生(愛知県衛生研究所), 田中智之先生, 近藤玲子先生(愛媛県立衛生環境研究所), 船津丸
内野清子先生(堺市衛生研究所), 野田衛先生(広島 貞幸先生(佐賀県衛生薬業センター), 松岡由美子
市衛生研究所, 現: 国立医薬品食品衛生研究所), 先生(熊本市環境総合研究所)

参 考 文 献

- 1) 国立感染症研究所感染症情報センター 病原微生物検出情報事務局: 病原微生物検出情報(IASR)ノロウイルス感染集団発生 2006/07 シーズン(<http://idsc.nih.gov/iasr/index-j.html>)
- 2) 厚生労働省: 平成18年食中毒発生状況, 食中毒・食品監視関連情報(<http://www.mhlw.go.jp/topics/syokuchu/index.html>)
- 3) Hutson A.M., Atmar R.L., Estes M.K.: Norovirus disease: changing epidemiology and host susceptibility factors, *Trends Microbiol*, **12**(6), 279-287(2004)
- 4) Kapikian A.Z., Wyatt R.G., Dolin R., Thornhill T.S., Kalica A.R., Chanock R.M.: Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis, *J Virol*, **10**(5), 1075-1081(1972)
- 5) Prasad B.V., Hardy M.E., Dokland T., Bella J., Rossmann M.G., Estes M.K.: X-ray crystallographic structure of the Norwalk virus capsid, *Science*, **286**(5438), 287-290(1999)
- 6) Zheng D.P., Ando T., Fankhauser R.L., Beard R.S., Glass R.I., Monroe S.S.: Norovirus classification and proposed strain nomenclature, *Virology*, **346**(2), 312-323(2006)
- 7) Siebenga J.J., Vennema H., Renckens B., de Bruin E., van der Veer B., Siezen R.J., Koopmans M.: Epochal Evolution of GGII.4 Norovirus Capsid Proteins from 1995 to 2006, *J Virol*, **81**(18), 9932-9941(2007)
- 8) Okada M., Ogawa T., Kaiho I., Shinozaki K.: Genetic analysis of noroviruses in Chiba Prefecture, Japan, between 1999 and 2004, *J Clin Microbiol*, **43**(9), 4391-4401(2005)
- 9) Rohayem J., Munch J., Rethwilm A.: Evidence of recombination in the norovirus capsid gene, *J Virol*, Apr, **79**(8), 4977-4990(2005)
- 10) Katayama K., Shirato-Horikoshi H., Kojima S., Kageyama T., Oka T., Hoshino F., Fukushi S., Shinohara M., Uchida K., Suzuki Y., Gojobori T., Takeda N.: Phylogenetic analysis of the complete genome of 18 Norwalk-like viruses. *Virology*, **299**(2), 225-239(2002)
- 11) Gallimore C.I., Iturriza-Gomara M., Xerry J., Adigwe J., Gray J.J.: Inter-seasonal diversity of norovirus genotypes: emergence and selection of virus variants, *Arch Virol*, **152**(7), 1295-1303(2007)
- 12) Ho E.C., Cheng P.K., Lau A.W., Wong A.H., Lim W.W.: Atypical norovirus epidemic in Hong Kong during summer of 2006 caused by a new genogroup II/4 variant. *J Clin Microbiol*, **45**(7), 2205-2211(2007)
- 13) Levett P.N., Gu M., Luan B., Fearon M., Stubberfield J., Jamieson F., Petric M.: Longitudinal study of molecular epidemiology of small round-structured viruses in a pediatric population, *J Clin Microbiol*, **34**(6), 1497-1501(1996)
- 14) Nilsson M., Hedlund K.O., Thorhagen M., Larson G., Johansen K., Ekspong A., Svensson L.: Evolution of human calicivirus RNA in vivo: accumulation of mutations in the protruding P2 domain of the capsid leads to structural changes and possibly a new phenotype, *J Virol*, **77**(24), 13117-1324 (2003)
- 15) Marshall J.A., Hellard M.E., Sinclair M.I., Fairley C.K., Cox B.J., Catton M.G., Kelly H., Wright P.J.: Failure to detect norovirus in a large group of asymptomatic individuals, *Public Health*, **118**(3), 230-233(2004)

Review:

The Rabies Prevention and the Risk Management in Japan

Satoshi Inoue

Department of Veterinary Science, National Institute of Infectious Disease

1-23-1 Toyama, Shinjuku, Tokyo 162-8640, Japan

E-mail: sinoue@nih.go.jp

[Received January 31, 2007; accepted February 12, 2007]

Japan has been rabies-free since 1957, except an imported human rabies case in 1970. However, two imported rabies cases of human bitten by dog in the Philippines were reported in November, 2006. Increased travel to exotic destinations around the world is increasing the risk of infectious diseases. Lack of awareness of its serious infectiousness is due to its rarity, leaving people at risk and emphasizing the need for measures in risk management. This age of global due to internationalization of distribution forms has also been increased the potential risk of the imported rabies of not only human but also animals by the highly diverse routes of introduction. Any inappropriate public health response or delay at an early stage of rabies cases, even those in doubt, leads to unnecessary, excessive social anxiety. It is thus important to put effective measures in place while continuously upgrading existing measures.

Keywords: rabies, zoonosis, Asia, imported infectious diseases, risk management

Rabies, caused by rabies virus, is the oldest infectious disease known to man that infected both human beings and animals (zoonosis). Its occurrence has been recorded since ancient times in Egypt, Greece, and Rome [1]. Over 50,000 people die of rabies annually. Human is generally infected by bites or scratches from animals infected with rabies virus. If we can specify the animal species responsible for the endemic rabies in regions where rabies occurs, we can stop the rabies epidemic not only in animals but also in human. Because rabies is a typical zoonosis, which human usually suffered from rabies by the bite of rabid animals [1, 2].

Nations currently free from rabies are still very few such as Japan, Singapore, US state of Hawaii, Pacific Ocean island countries, UK (United Kingdom), Australia, New Zealand, Antarctica, and many smaller islands and most of the islands of Caribbean basin. More than 99% of all human rabies deaths occur in the developing world, and that 56% of deaths were estimated to occur in Asia and 44% in Africa. Although effective and economical control measures are available, their application in developing countries is hampered by a range of economic, so-

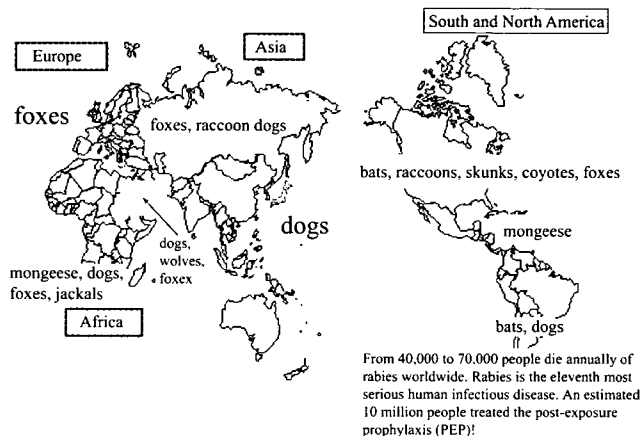


Fig. 1. Major rabies animal hosts (excluding lyssavirus).

cial and political factors [2].

All warm-blooded animals (Mammalia) are susceptible to rabies, as evidence in the appendix of "A Rabies Contingency Plan 2001 in Japan (in Japanese)"¹. However all mammals may suffer serious, acute fatal rabies encephalitis, animal species recognized as reservoirs is limited. These include dogs, foxes, jackals, wolves, raccoon dogs, skunks, raccoons, coyotes, mongooses, and bats etc. (Fig. 1). The epidemiology and ecology of rabies in the world are detailed at the World Health Organization (WHO) rabies site and other places on the Internet², CDC Rabies Site³, UK HPA Site⁴, Institut Pasteur Rabies Site⁵ and so on.

Rabies is an infectious disease with 100% mortality. However its onset can be prevented through appropriate immunization. Human beings showing symptoms of rabies invariably die, although an antirabies vaccine is available and effective if used in time bitten by the animal which is doubtful of rabies. Postexposure prophylaxis (PEP: sequential vaccination program against rabies with the combination of anti-rabies vaccine and rabies immune globulin) immediately after being bitten by a rabies suspected animals is the only way to prevent human from the

1. <http://www.forth.go.jp/mhlw/animal/down/1dog/information-update.pdf>
2. <http://www.who.int/topics/rabies/en/>
3. <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/rabies/default.htm>
4. http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/rabies/menu.htm
5. <http://www.pasteur.fr/recherche/rage/rage-eng.html>