

厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興再興感染症研究事業)

分担者研究報告書

我が国における一類感染症の患者発生時に備えた診断・治療等の臨床的対応  
及び行政対応に関する研究

ウイルス性出血熱に対する治療・曝露後予防ガイドラインの作成

分担研究者 西條政幸

国立感染症研究所ウイルス第一部長

研究要旨:我が国のいわゆる感染症法一類感染症には,エボラ出血熱,マールブルグ出血熱,クリミア・コンゴ出血熱,ラッサ熱,南米出血熱等,致死率の高いウイルス性出血熱が指定されている.中でも,エボラ出血熱やマールブルグ出血熱は極めて致死率が高く,輸入感染症として我が国において発生した場合の社会に与える影響は大きい.本年度は医療従事者向けのウイルス性出血熱に対する抗ウイルス薬による治療法の概要についてまとめた.

#### A. 研究目的

エボラ出血熱,マールブルグ出血熱,クリミア・コンゴ出血熱,ラッサ熱,南米出血熱および痘瘡は日本においては感染症法により一類感染症に指定されている.

2008年に観光目的でウガンダに洞窟に入ったヒト(計2名,米国人1名,オランダ人1名)がマールブルグウイルスに感染し,帰国後にマールブルグ出血熱を発症した(輸入感染事例).ヒトや動物の国際的交流・物流が盛んな今日においては,我が国においても,エボラ出血熱やマールブルグ出血熱の輸入感染症患者(疑い患者を含む)が発生しないと限らない.

今年度はエボラ出血熱,マールブルグ出血熱(マールブルグ病),クリミア・コンゴ出血熱,ラッサ熱および痘瘡に対する抗ウイルス薬による治療法の現況および開発状況

についてまとめ,また,ウイルス性出血熱に対する抗ウイルス薬による治療法に関する,医療従事者向け教育プログラムを作成することを目的とした.

#### B. 研究方法

##### 1) 各ウイルス性出血熱の治療法

文献調査を通じて,現時点(H25年度の時点)でのウイルス性出血熱(痘瘡を含む)に対する,抗ウイルス薬による治療法を調査した.

##### 2) 各ウイルス性出血熱に対する抗ウイルス薬による治療法の開発に関する研究の動向

文献調査を通じて,最近のウイルス性出血熱(痘瘡を含む)に対する抗ウイルス薬(抗体療法を含む)の開発の現況について調査した.

### 3) ウイルス性出血熱の教育用プログラム (講習会での教育内容)

本研究班が主催した「第3回一類感染症ワークショップ」(H25年7月27-28日, 独立行政法人国立国際医療研究センター)において, ウイルス性出血熱の治療法に関する講演を担当した。その際, 教育用パワーポイントファイルを作成した。

(倫理面からの配慮について)

特記事項なし。

## C. 研究結果

### 1) 各ウイルス性出血熱の治療法

現時点で一類感染症(エボラ出血熱, マールブルグ出血熱, クリミア・コンゴ出血熱, ラッサ熱, 南米出血熱および痘瘡)に有効な抗ウイルス薬による治療法は, ラッサ熱に対するリバビリン療法以外ない。それも発症早期に投与することで治療効果が期待される。ウイルス性出血熱の場合には, 発症後に抗ウイルス薬を投与して治療効果が期待できる場合はない。ラッサウイルス(ラッサ熱の原因), フニンウイルス(アルゼンチン出血熱), および, クリミア・コンゴ出血熱ウイルス(クリミア・コンゴ出血熱の原因ウイルス)に対しては, リバビリンが *in vitro* でウイルス増殖抑制効果を示す。このことは, 日本でこれらの患者の治療や介護において, 患者血液・体液との直接的接触や針刺し事故時に発症予防・症状軽減効果を期待してリバビリンを投与することが期待できる

ことを示唆している。痘瘡には, シドフォビルが痘瘡ウイルスの *in vitro* 増殖抑制効果が認められることから, 同様の効果が期待できる可能性がある。エボラ出血熱, マールブルグ出血熱にはそのような効果が期待できる抗ウイルス薬はない。

### 2) 各ウイルス性出血熱に対する抗ウイルス薬による治療法の開発に関する研究の動向

エボラ出血熱やマールブルグ出血熱エボラウイルス等の膜蛋白質に反応し, 感染を中和させる活性のあるモノクローナル抗体投与による治療法の開発が比較的盛んに進められつつある。モルモットおよび霊長類を用いた動物感染モデルでの評価がなされている。しかし, 多くの場合曝露後投与による治療効果が評価されていて, 発症後に投与することで治療効果が得られるとは言えないのが現状である。

#### ラッサ熱

Siga Technology 社から, ラッサウイルスを含むアレナウイルスに強い *in vitro* 増殖抑制効果を示す物質(ST-294 および ST-193)が開発された。ST-294 の作用機序は, Stable Signal Peptide (SSP) と GP2 の結合阻害によるウイルスの細胞膜融合阻止効果, および, 低 pH 条件における膜蛋白前駆体(GPC)からの G1 receptor-binding subunit の解離阻害による。後者の作用機序はアレ

ナウイルスの GP2 に結合することによるウイルスの細胞膜融合の阻害および低 pH 条件における膜蛋白前駆体 (GPC) からの G1 receptor-binding subunit の解離阻害効果による . 新規抗ウイルス薬の発見がなされた .

#### 痘瘡

2005 年に ST-246 の抗オルソポックスウイルス効果に関する論文が初めて発表された ( *J. Virol.* **79** :13139–13149, 2005 ) . 経口投与が可能な薬剤で , 小動物におけるオルソポックスウイルス効果も確認された . 2008 年に入り , ST-246 の霊長類におけるサル痘ウイルス感染症に対する治療効果に関する論文が発表された ( *Antimicrob Agents Chemother* **53**:4999-5009, 2009 ; *Antimicrob Agents Chemother* **53**:2620-2625, 2009 ; *Antimicrob Agents Chemother* **53**:1817-1822, 2009 ) . その論文の内容を精査すると , ST-246 の霊長類におけるサル痘ウイルス感染症には極めて有用な薬剤であることが示唆される .

シドフォビルの経口投与可能なプロドラッグとしての薬剤 (CMX001 , Chimerix Inc. , NC) による治療効果に関する研究も進められている .

#### 3) ウイルス性出血熱の教育用プログラム (講習会での教育内容)

「第 3 回一類感染症ワークショップ」(H25 年 7 月 27-28 日 , 独立行政法人国立国際医療研究センター)において , ウイルス性出血熱の治療法に関する講演を担当した (図 1) .

#### D. 考察

一類感染症に分類される痘瘡を含むウイルス性出血熱に対する抗ウイルス薬による治療法の現状と最近の研究開発の動向を調査した . In vitro で比較的強い増殖抑制効果を示す抗ウイルス薬が開発され , 中には臨床応用に向けて研究がなされている .

今回の調査により明らかにされたことは , ウイルス性出血熱に対して , 発症後に投与して治療効果が期待できることは , かなり限られた場合 (例えば , 発症後極めて早期に投与するような条件)であった . 多くの場合 , 曝露後投与による発症予防や症状の軽微化が期待できることが示されているだけである . その中で , 中和活性を有する単クローン抗体投与による治療薬の開発・評価研究が積極的になされていることが , 最近のウイルス性出血熱の治療法の開発研究において特徴的なことのひとつであった .

また , 医療従事者や家族等の患者との直接的接触や針刺し事故を起こすリスクの高い人には , 抗ウイルス薬による予防的治療が可能な時代になりつつあることが明らかにされた . 最近 , 日本でも重症熱性血小板減少症候群という , 新規ブニヤウイルスによ

る致死率の高いウイルス感染症が日本でも流行していることが明らかにされた。この疾患を含めて、抗ウイルス薬による治療法の開発の動向について、注視していくことが重要であり、それが一類感染症患者に対応することのある臨床現場の医師や医療従事者に提供することも求められる。

#### E. 結論

医療従事者向けウイルス性出血熱関連針刺し事故発生時の対応マニュアルを作成し提案した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1.論文発表

1) Takahashi T, Maeda K, Suzuki T, Ishido A, Shigeoka T, Tominaga T, Kamei T, Honda M, Ninomiya D, Sakai T, Senba T, Kaneyuki S, Sakaguchi S, Satoh A, Hosokawa T, Kawabe Y, Kurihara S, Izumikawa K, Kohno S, Azuma T, Suemori K, Yasukawa M, Mizutani T, Omatsu T, Katayama Y, Miyahara M, Ijuin M, Doi K, Okuda M, Umeki K, Saito T, Fukushima K, Nakajima K, Yoshikawa T, Tani H, Fukushi S, Fukuma A, Ogata M, Shimojima M, Nakajima N, Nagata N, Katano H, Fukumoto H, Sato Y, Hasegawa H, Yamagishi T, Oishi K, Kurane I, Morikawa

S, Saijo M. The first identification and retrospective study of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan. J Infect Dis (in press)

2) Nakayama E, Saijo M. Animal Models for Ebola and Marburg virus infections. Front Microbiol. 2013 Sep 5;4:267

##### 2.学会発表

1) 吉河智城, 福士秀悦, 谷英樹, 宇田晶彦, 谷口怜, 福間藍子, 前田健, 高橋徹, 森川茂, 下島昌幸, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の確定診断に使用されるコンベンショナル PCR の評価, 及びリアルタイム定量 PCR との比較. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013 年 11 月 10-12 日, 神戸

2) 福間藍子, 福士秀悦, 谷英樹, 吉河智城, 谷口怜, 下島昌幸, 森川茂, 前田健, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の血清学的診断法の開発. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013 年 11 月 10-12 日, 神戸

3) 長谷川秀樹, 亀井敏昭, 高橋徹, 鈴木忠樹, 片野晴隆, 中島典子, 福士秀悦, 下島昌幸, 前田健, 水谷哲也, 森川茂, 西條政幸. 日本国内で発生した重症熱性血小板減少症候群の 1 剖検例. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013 年 11 月 10-12 日, 神戸

4) 西條政幸, 高橋徹, 前田健, 水谷哲也, 大松勉, 吉河智城, 谷英樹, 福士秀悦,

- 下島昌幸, 福間藍子, 緒方もも子, 鈴木忠樹, 中島典子, 片野晴隆, 永田典代, 長谷川秀樹, 山岸拓也, 倉根一郎, 森川茂. 後方視的に重症熱性血小板減少症候群と診断された11名のウイルス学的・臨床的・疫学的研究. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 2013年11月10-12日, 神戸
- 5) 森川茂, 木村昌伸, 福士秀悦, 福間藍子, 加来義浩, 朴ウンシル, 谷英樹, 吉河智城, 井上智, 今岡浩一, 下島昌幸, 西條政幸, 前田健. SFTS ウイルス抗体陽性動物の調査 第61回日本ウイルス学会学術集会, 2013年11月10-12日, 神戸
- 6) 谷口怜, 福士秀悦, Masangkay Joseoh, 渡辺俊平, 大松勉, 下田宙, 前田健, 福間藍子, 吉河智城, 谷英樹, 下島昌幸, 西條政幸, 明石博臣, 吉川泰弘, 久和茂, 森川茂. フィリピンのコウモリからの重症熱性血小板減少症候群ウイルスに反応する抗体の検出 第61回日本ウイルス学会学術集会, 2013年11月10-12日, 神戸
- 7) 宇田晶彦, 福士秀悦, 加来義浩, 吉河智城, 下島昌幸, 新倉綾, 井上智, 安藤秀二, 前田健, 西條政幸, 森川茂. マダニからのSFTS ウイルス遺伝子の検出. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 2013年11月10-12日, 神戸
- 8) 下島昌幸, 福士秀悦, 谷英樹, 吉河智城, 福間藍子, 谷口怜, 前田健, 高橋徹, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群ウイルスに対する ribavirin の in vitro 増殖抑制効果. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 2013年11月10-12日, 神戸
- 9) 福士秀悦, 谷英樹, 吉河智城, 谷口怜, 福間藍子, 緒方もも子, 下島昌幸, 森川茂, 西條政幸. ナイジェリアにおけるリフトバレー熱の血清疫学. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 2013年11月10-12日, 神戸
- 10) 谷英樹, 下島昌幸, 福間藍子, 谷口怜, 吉河智城, 福士秀悦, 森川茂, 前田健, 高橋徹, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群ウイルス GP を外套したシュードタイプ VSV の作製. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 2013年11月10-12日, 神戸
- 11) 高橋徹, 前田健, 亀井敏昭, 水谷哲也, 下島昌幸, 福士秀悦, 谷英樹, 吉河智城, 森川茂, 長谷川秀樹, 中島典子, 鈴木忠樹, 永田典代, 片野晴隆, 山岸拓也, 大石和徳, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の日本における初症例 第61回日本ウイルス学会学術集会, 2013年11月10-12日, 神戸
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

## 抗ウイルス療法-VHF

研究分担者  
国立感染症研究所ウイルス第1部  
西條政幸

## 抗ウイルス療法が可能なVHF

- ラッサ熱等のアレナウイルス感染症
- クリミア・コンゴ出血熱(効果が確認されていない)
- 重症熱性血小板減少症候群(クリミア・コンゴ出血熱に準ずる)
- Ebola and Marburg HF: 試験的治療法(現実的には実施不可能)

## ラッサ熱

Lassa Fever  
Joseph B. McCormick, M.D., Isabel I. King, M.D., Patricia A. Webb, M.D., Curtis I. Scribner, M.D., Robert R. Coombs, M.D., Karl M. Johnson, M.D., Luanne H. Elliott, M.S., and Rose Batmoot-Williams, M.D.  
N Engl J Med 2006; 314:20-26 January 7, 2006 DOI: 10.1096/NM.311989702314026

Table 1. Outcome of Lassa fever in patients admitted with serum aspartate aminotransferase levels >150/L, according to treatment

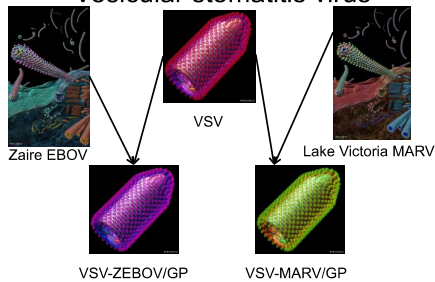
	Outcome		% of cases fatal
	Lived	Died	
No therapy	27	33	55
IV ribavirin	51	12	19
Oral ribavirin	12	2	14
Plasma	14	14	50

Effectiveness of ribavirin treatment groups are better than that of no therapy group.

## CCHF

- Ribavirinはin vitroでクリミア・コンゴ出血熱ウイルスの増殖を抑制する。
- CCHFに対する臨床効果(致死率の低下, 治療までの時間の低減等)は認められていない。
- しかし, 早期投与で効果が認められる可能性がある。
- CCHFに対するribavirin投与は正当化される。

## Vesicular stomatitis virus



## 動物実験デザイン

