

<資料7>

フランス INSERM (国立保健医療研究所)

2014 年度研究実施課題 概要

<資料7> フランス INSERM 2014 年度研究実施課題 概要

特に優先課題として選定した非ヒト霊長類NHP実験項目を総括(表1-2)に示したが、これらの優先実施課題は、REACTION PROJECTの連携基盤プラットフォーム(EC研究コンソーシアム)が2014年秋以降から計画している域内研究連携の枠組みで計画したT-705に関する各実施研究内容について本研究班が情報整理分析して提案した協力実施案件についてInsermと協議し、ECでの研究実施リソース配分、優先度、合理性等を考慮し、その中で特に補足データ収集が望まれるもの、予算等配分リソース上実施が困難あるいは不十分であると考えられる実験項目から選定されたものである。

EC研究連携コンソーシアムとして実施されているREACTION PROJECT、その主たる治療手段として評価すべき対象をT-705に絞って計画されたものであり、研究活動としては、大きく6つのワークパッケージにわかれて科学的な実証を追求し、情報を蓄積しつつ、相互に関連付けて包括的な治療手段の開発の糸口をつかむ計画となっている。

WP #	Objective
1	To provide rapid evidence of Favipiravir anti-Ebola efficacy in reducing mortality and Ebola viral load in humans with EVD
2	To build trust in on-going efforts to respond to the epidemic by ensuring that research and interventions aimed at containing the EVD epidemic are grounded in an in-depth understanding of the social and historical context.
3	Favipiravir PK and tolerance study in non-human primates to determine the optimal Favipiravir dose (the highest well-tolerated doses) and evaluate the efficacy of different administration timings vs. exposure to Ebola.
4	Analysis of the data from WP1 (humans) and WP3 (non-human primates) to provide a better quantitative understanding of the determinants of the virologic response to treatment.
5	Ensure efficient and effective dissemination of the results to stakeholders and promote further uptake of the results via education activities.
6	Ensure that the project's main objectives are realized on schedule and within budgetary limits

このEC研究連携コンソーシアムの推進する、今回のエボラ出血熱緊急対応における人道的医療支援は、感染患者の治療手段の開発を第一義とし、以下に示すような基本理念に基づく。

- ・ 現状有効な治療手段および予防手段がないこと
- ・ 当該疾患の感染拡大を効果的に制圧する上で障害となる社会経済的な地域事情に対する深い理解が必要であること

そのための具体的な対策方針として、EC研究連携コンソーシアムとしては、地域の社会文化的背景への配慮、性差に基づく配慮、そして寛容な対応が求められることが提案されてきた。

エボラ出血熱の治療と感染管理対策を、先進国主導で諸外国からの人的・技術的リソースを導入することになる中、地域住民やコミュニティからの信頼をえた感染対策の実施が必要であり、そのためには、研究や支援介入のあり方が問われる。人道支援状況での、研究実施と科学的実証性の追求という課題は、これ

までにいずれの国においても経験のない取り組みである。

Insermでは本年度は実施計画を含め、設定した優先課題の内容に沿って、必要な予備調査および各種段階的に必要とされる実験系の検証に着手した。

優先課題(1) : T-705投与によるエボラウイルスの遺伝学的特徴とその変異の検証

本研究は、NHP治療暴露実験およびヒト感染症例に対する治療によるエボラウイルス亜種の出現に対する系統的分析を目指すものであり、エボラ出血熱に対する抗ウイルス活性に関する*in vivo*での分子生物学的メカニズムの解析アプローチとしては最初の取り組みとなる。

優先課題(2) : T-705投与による治療/無治療、感染/非感染各種検体を用いた包括的な生物統計学的解析研究

本研究の実施を通じて、今後治療検討される静脈注射製剤および経口投与群(まずはNHP)に加え、治療群および無治療群のエボラウイルスにおけるウイルス動態モデルについて、より詳細なデータ解析に向け、予備検討を行った。

さらに、各種検体サンプルを活用し投与方法のシミュレーションを行うことによりT-705の有効性評価に向けたデータの収集、関係するウイルス増殖阻害機構とその評価を行うべく、予備調査を行った。

以上の検討により、今後のT-705単独投与および併用療法の検討に関して、より詳細なNHP実験計画の立案とT-705の投与量、濃度および効果についてより深いデータ解析と理解が可能になった。

優先課題(3) : 動物実験モデルの検証および併用療法開発にむけた検討

本研究により、NHP(*Cynomolgus*) 実験モデルにおける、エボラウイルスのpathogenesis、EVDs治療に対し、より詳細かつ科学的なデータの収集が可能となった。NHPにおいては、非馴化filovirus分離株でも致命的な感染を起こし、結果的にヒトへの自然感染と近似した病態生理を示した。

今後は本実験モデルの検証に基づき、現在および将来のエボラ出血熱アウトブレイク対策の治療手段として、併用療法を含めたT-705の合理的投与方法の検討を段階的に実施可能とするひとつの成果と考えられる。

併用療法の開発に向け、これまで蓄積された情報詳細を検証し、まずは*in vitro*での限定的な併用候補薬の検討を行うための調査に着手した。選定された併用療法の検証にはIFNAR(-/-) mice modelによる分子生物学的手法を用いることを検討することとした。

Item No. of Research Agenda 1 : Ebola Virus Genetics

Principal Investigator(s)/Team Leader(s): Professor Xavier de Lamballerie

Background of Research Project:

The evolution of intra-individual Ebola virus populations in humans and monkeys -and *a fortiori* in those receiving a Favipiravir treatment - is currently unknown. Since available information suggests actual but limited antiviral activity of Favipiravir *in vivo*, it is crucial to determine whether the treatment generates escape mutants and, if it is the case, to characterise such mutants and the kinetics of their appearance. This provides invaluable information for guiding the development of future therapeutic protocols and for further understanding the mechanisms of action of the molecule against Ebola virus (and those possibly associated with the generation of resistant mutants).

Objectives of Research Project:

- (i) To compare the evolution of intra-individual Ebola virus populations in untreated and Favipiravir treated monkeys infected by Ebola virus
- (ii) To characterise the evolution of intra-individual Ebola virus populations in human patients infected by Ebola virus and receiving a Favipiravir treatment in the framework of the JIKI clinical trial coordinated by the Inserm.
- (iii) to identify, when relevant, the mutational pressure exerted by the Favipiravir treatment on the structure of the viral quasi-species, and to propose associated mechanisms implicated in the antiviral activity of the drug *in vivo* against Ebola virus
- (iv) to determine if the mechanism of "error catastrophe" is implicated in the antiviral activity of the drug *in vivo* against Ebola virus

Structure and method(s) of the Studies/Experiments to be conducted:

(1) non-clinical research

We propose a two-step program in which detailed NGS-based genomics of EBOV intra-individual populations from twenty T-705 IV treated/untreated macaques infected with various doses of virus are performed directly from blood samples (no cell culture step).

The initial programme [step 1 of 2] is dedicated to the fine analysis of virus quasi-species from eleven Cynomolgus macaques infected with various inoculum doses of Zaire Ebola virus. This is to be achieved by performing systematic deep sequencing of untreated animals at different stages of infection. Samples produced in the Lyon-Mérieux BSL4 laboratory are being inactivated and/or extracted according to French regulations and transferred to UMR_D 190 (Marseille) for NGS sequencing and analysis on a PGM deep-sequencing platform.

Of note, analyses in non-human primates are preceded by in-depth NGS analysis of;

- i) clonal (plasmidic) Zaire Ebola virus sequences to establish a robust baseline of minor variant sequences artifactually produced by the sequencing technology, and
- ii) of the viral populations present in the infecting inoculum.

(2) clinical research

Genomics of Ebola virus intra-individual populations from fifteen T-705 IV treated Guinean Ebola patients is to be achieved by performing systematic deep sequencing at different stages of infection (onset of infection and days 2 and 4 of treatment when samples available). Blood samples are to be inactivated and/or extracted according to French regulations by the Lyon-Mérieux BSL4 laboratory and transferred to UMR_D 190 (Marseille) for NGS sequencing and analysis on a PGM deep-sequencing platform.

This constitutes the first step of a two-step programme (will be completed during the second step).

Expected achievements and suggestions for future research:

(1.1) non-clinical research

The first-year programme is to be completed by the detailed study of NGS-based genomics of EBOV intra-individual populations from (a minimum of) six T-705 IV treated macaques infected with various doses of Ebola virus (second step of the two-step programme).

(1.2) clinical research

The first-year programme is to be completed by the detailed study of NGS-based genomics of EBOV intra-individual populations from twenty additional T-705 IV treated Guinean Ebola patients (second step of the two-step programme).

This study provides the first systematic analysis of Ebola virus quasi-species along experimental (NHPS) and natural (human patients) infections.

It also provides the first systematic analysis of Ebola virus quasi-species evolution in Favipiravir treated monkeys and human patients, and the first molecular approach of the mechanism of the antiviral activity of Favipiravir against Ebola virus in vivo.

Major Study Component # 1-1 :

Purposes of Study:

Analysis of Ebola virus quasi-species populations along the Ebola virus infection in Favipiravir treated or untreated primates

Method: (list the major tasks)

Next-Generation Sequencing performed directly from blood samples

Outputs and results: (list the major milestones and achievements expected)

1. NGS and baseline analysis from clonal DNA
2. NGS and analysis from untreated macaques
3. NGS and analysis from Favipiravir treated patients
3. NGS and analysis from Favipiravir treated macaques

Item No. of Research Agenda 2 : **Biostatistics**

Principal Investigator(s)/Team Leader(s): France Mentré

Background of Research Project:

The overall aim of the project is to support further development of favipiravir as a countermeasure against EVD. The non-human primates (NHP) experiments are intended to provide an in-depth understanding of characteristics of favipiravir and its pharmaceutical potential.

Objectives of Research Project:

The overall objective of these studies is to obtain additional scientific data on the tolerance, optimal dose, and administration timing and rational regimens for using favipiravir to treat EVD patients, including data from the treatment of NHP infected with EVD. This data should lead to optimization of the use of favipiravir in treating patients in both the current and future outbreaks of the disease.

The specific objectives of the biostatistics team are:

1. Detailed analysis and modelling of PK data from infected and non-infected treated NHP
2. Detailed biostatistical analysis and modelling of viral load kinetics and relationships with concentrations in treated and untreated infected NHP

Structure and method(s) of the Studies/Experiments to be conducted:

The concentration data of all the experiments in treated NHP (infected or non-infected) are to be analysed using a modelling approach with the SAEM algorithm implemented in MONOLIX. Because of the nonlinearity of favipiravir PK and the availability of data both after oral and IV administration, a specific model should be developed. Variability between monkeys will be assessed. This will allow to better understand the relationships between dosage regimen, formulation, infection, and concentrations.

The viral load data from all the experiments in infected NHP (treated or non-treated) should also be analysed using a modelling approach. A specific model should be developed, and the link between concentration and blockade of virus production to be specifically studied. This allows to estimate specific parameters of favipiravir effectiveness and will be used to simulate the viral kinetics after various dosage regimen.

Expected achievements and suggestions for future research:

The expected achievements are

1. PK model of favipiravir after IV and oral administration in NHP
2. Viral kinetic model of EBOV in treated and non-treated NHP
3. Effectiveness of favipiravir in blockade of virus production and evaluation by simulation of various dosage regimen.

The results will help design further experiments in NHP with favipiravir alone or in combination. It will allow a better understanding of the complex relationship between dose, concentration and efficacy of favipiravir in NHP.

Major Study Component # 2-1:**Purposes of Study:**

Comprehensive analysis of favipiravir concentrations and of the link between achieved concentrations and viral kinetics in NHP using modelling.

Method:

Biostatistical analysis of all concentration and viral load data in NHP experiments using nonlinear mixed effect models with the SAEM algorithm in MONOLIX. Simulation of efficacy of various dosage regimen.

Outputs and results: (list the major milestones and achievements)

1. PK model of favipiravir after IV and oral administration in NHP
2. Viral kinetic model of EBOV in treated and non-treated NHP
3. Effectiveness of favipiravir in blockade of virus production and evaluation by simulation of various dosage regimen.

Item No. of Research Agenda 3 : Nonhuman Primate Model and Combination Therapy

Principal Investigator(s)/Team Leader(s):

Dr Hervé RAOUL (PI Director of the Inserm Jean Merieux BSL4 laboratory)

Mr Frédéric JACQUOT (responsible of animal experimentation)

Background of Research Project:

In the context of the dramatic EBOV outbreak currently ongoing in west Africa, the molecule **Favipiravir**, which has been originally developed for the treatment of influenza infections by the Japanese company Toyoma Chemical/Fujifilm (Furuta Y *et al.* 2002), has been identified as the most promising drug for containing the viral infection. As a matter of fact, number of scientific articles have progressively established that Favipiravir has a much broader antiviral spectrum than initially believed (Furuta Y *et al.* 2013), and recent papers have reported a significant inhibition of Ebola virus replication by Favipiravir both *in vitro* and in mouse models (Smither *et al.* 2014, Oestereich *et al.* 2014). These papers show that Favipiravir can effectively prevent experimental Ebola virus.

To support the development of the Favipiravir as a countermeasure against EBOV infection, adequate and well controlled animal model of the disease as well as the characterisation of the studies 'condition of interest is of main importance. Moreover, additional data, including the efficacy of potential combination therapy should lead to the optimization of the use of favipiravir in treating patients in both the current and further outbreaks of the disease.

Objectives of Research Project:

In this context, this research project aims:

- To ensure the implementation of well characterized animal model for predicting the efficacy of treatments, including Favipiravir, in humans.
- To explore potential combination therapies in both *in cellulo* and mammalian models (e.g., rodents, macaques)

Structure and method(s) of the Studies/Experiments to be conducted:

- 3.1. Improvement and validation of the nonhuman primate model
- 3.2 Combination therapy in cellulo
- 3.3 Combination therapy in rodents
- 3.4. Combination therapy in NHP

Expected achievements and suggestions for future research:

- To deliver additional scientific data on the cynomolgus macaques model for pathogenesis and treatment studies on Ebola virus
- To optimize the use of Favipiravir in the current and for further outbreaks;
- To ensure successful application of Favipiravir in a large group of Ebola patients directly after this project if the drug / combination of drugs shows efficacy

Major Study Component #3.1: Improvement and validation of the nonhuman primate model

Purposes of Study:

- To validate and improve the macaque model implemented in the Inserm Jean Mérieux BSL4 lab
- To assess the characteristics of different doses of EBOV Zaire infection in NHP (endpoint, viral titers, symptoms timing etc..)

Method:

- Infection of the Cynomolgus macaques with different doses ranging from 10, 100, 1000 pfu of Ebola Zaire virus by intramuscular injection in 4 NHP each.
- Observation of challenge monkeys for 4 weeks for survival
- Regular serum viral loads, temperature, weighing, hematology, biochemistry, coagulation, clinical symptoms, post mortem histology

Outputs and results: (list the major milestones and achievements)

Cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*) weighing 3 to 4kg were used. Groups of four animals were infected with EBOV.

All macaques received intramuscular injections in the leg with 10, 100 or 1000 PFU of the Gabon subtype of EBOV (Table 1 and 2).

Blood was obtained from all monkeys under Zoletil anesthesia at 2 or 3 days intervals post-infection to determine infectious viremia, standard hematologic and clinical pathology parameters.

All terminally ill monkeys were euthanized for pathologic examination.

Nonhuman primate species	Number of Animals/group	Virus (PFU)	Survival/total	Viremic/total
Cynomolgus	4	10	0/4	4/4
Cynomolgus	4	100	0/4	4/4
Cynomolgus	4	1000	0/4	4/4

Table 1: Challenge of monkeys with Ebola Virus (EBOV)

The monkeys infected with EBOV became febrile 5 days after infection with temperatures above 40°C. Pyrexia usually persisted throughout the course of the disease, which usually ended in a decrease in temperature followed by death, which occurred within 8-11 days after infection.

By day 6, anorexia developed with a loss of drinking ability, causing severe weight loss and dehydration. Some monkeys had diarrhea and rectal bleeding. Petechial skin rashes appeared on the abdomen, fore and hind limbs.

Virus infectivity assays on sera were done by forming plaques on Vero E6 cell monolayers (Graph 1).

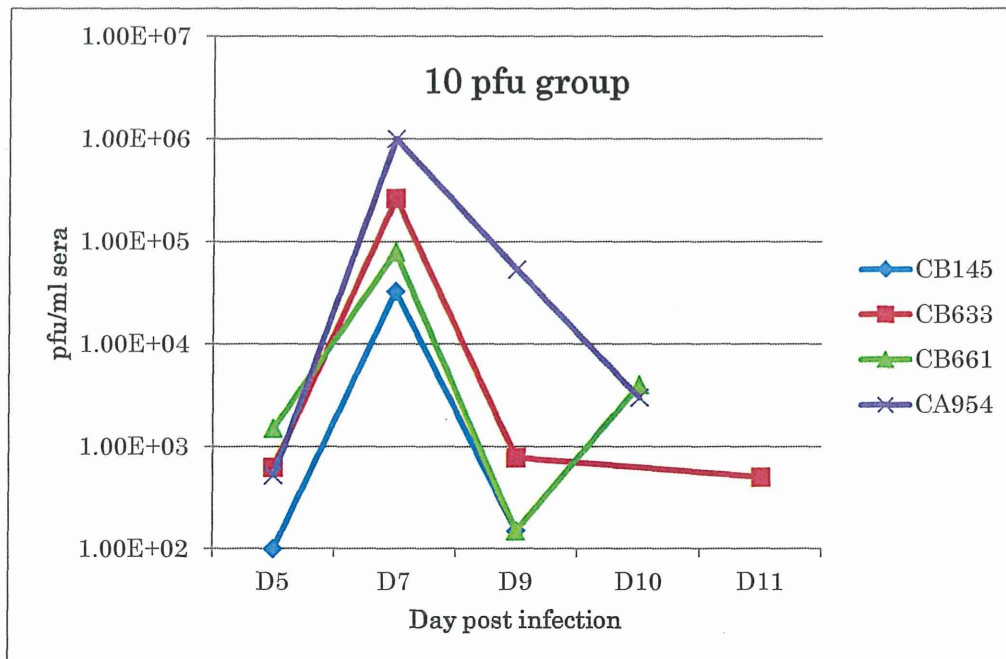
Viremia became detectable within 5 days after infection with the maximum virus titer at the level of 2.10^6 pfu/ml.

Table 2: Challenge of monkeys with EBOV

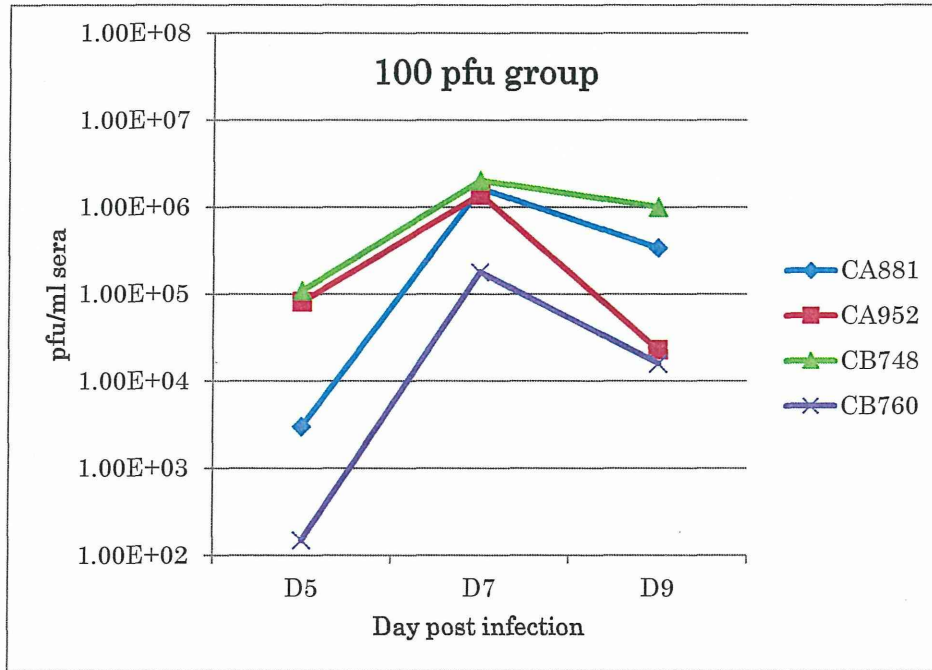
Non-human primate species	Dose of virus	Day of death (post infection)
Cynomolgus	10	D10
Cynomolgus		D10
Cynomolgus		D11
Cynomolgus		D11
Cynomolgus	100	D9
Cynomolgus		D9
Cynomolgus		D9
Cynomolgus		D11
Cynomolgus	1000	D8
Cynomolgus		D9
Cynomolgus		D9
Cynomolgus		D11

Graph 1: Virus infectivity assays on sera for 10 pfu group (A), 100 pfu group (B) and 1000 pfu group (C):

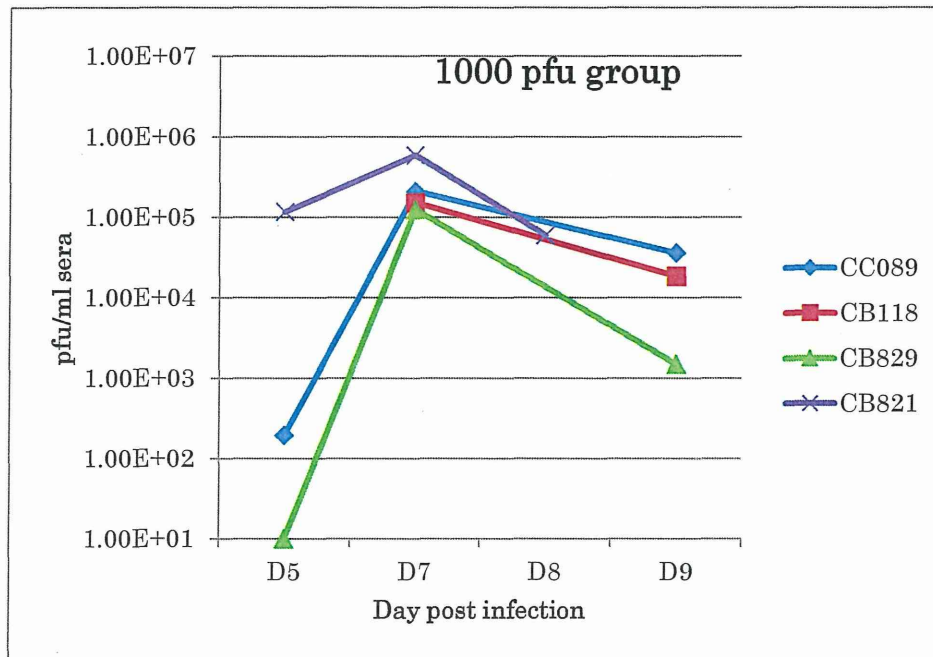
A:



B:



C:



Our results indicate that NHPs are lethally infected with non-adapted filovirus isolates resulting in pathophysiology similar to that demonstrated in humans.

Major Study Component #3.2, 3.3 and 3.4: Combination therapy

Purposes of Study:

- To identify potential combination therapy and optimal doses of molecules, adapted for a rapid transfer to clinic
- To test the best therapeutic combination candidates in rodents and non-human primates

Method:

3.2. Combination therapy in *cellulo*: screening of different combinations of molecules at different doses

- Treatment of EBOV infected VeroE6 cells with combination of Favipiravir with other molecule(s) at different time and using different doses
- Data analysis: viral titration, qRT-PCR

3.3 Combination therapy in rodents: to test the selected promising combinations in rodents

- Treatment of IFNAR(-/-) mice model with selected promising candidates combination of Favipiravir at different time and using different doses
- Regular serum viral loads, temperature, weighing, haematology, biochemistry, coagulation, clinical symptoms, post mortem histology
- Data analysis: viral titration, qRT-PCR

3.4. Combination therapy in NHP :

- Treatment of the EBOV infected *Cynomolgus* macaques with different doses of the molecules (15 animals in total).
- Observation of challenge monkeys for 4 weeks for survival
- Regular serum viral loads, temperature, weighing, haematology, biochemistry, coagulation, clinical symptoms, post mortem histology

Outputs and results: (list the major milestones and achievements expected)

- Selection, in vitro, of a limited number of potential combinations therapy to be tested in vivo
- Screening of the efficacy of the selected combination of molecules in IFNAR(-/-) mice model
- Testing the efficacy of the best selected combination therapy in NHP

<資料 8 >

2014 年の未曾有のエボラ出血熱感染禍への対応と取組みにおける学びと課題

特に対処困難な国際的健康危害事象に対する研究・開発連携協力体制構築に向けた考察

2014年の未曾有のエボラ出血熱感染禍への対応と取組みにおける学びと課題

特に対処困難な国際的健康危害事象に対する研究・開発連携協力体制構築に向けた考察

樽井 正義 慶應義塾大学 名誉教授 (倫理学・哲学)

前平 由紀 聖路加国際大学 専任コンサルタント

山田 光一 富山化学工業株式会社 理事・感染症PJリーダー

Alan L. Jakimo, Special Professor of Law, Hofstra Law School

齋藤智也 国立保健医療科学院 健康危機管理研究部 上席研究員

天野 修司 聖路加国際大学 公衆衛生大学院設置準備室

- I. 今般のエボラ出血熱感染禍の概要：何がこれまでと違うのか（違って見えるのか）
- II. エボラ出血熱対策事例の特殊性と国際保健開発課題として提示される普遍性
- III. 途上国で実施される臨床研究の倫理に関する課題：これまでの一般的な論点
- IV. 途上国で実施される臨床研究の倫理に関する課題：今般のエボラ対策での論点
- V. 医薬品研究・開発に対する公的介入に関わる様々な課題：途上国保健開発事情と臨床研究
検体等の移送に関する情報整理

I. 一般のエボラ出血熱感染禍の概要：何がこれまでと違うのか（違って見えるのか）

前平 由紀 聖路加国際大学 専任コンサルタント
 山田 光一 富山化学工業株式会社 理事・感染症PJリーダー
 Alan L. Jakimo, Special Professor of Law, Hofstra Law School

データとして見えるものとして、まず明確に言えることは、右図に示すように、既に2014年末の時点で、これまで発生したエボラ出血熱アウトブレイクの各症例数の合計を上回る感染者数の報告があることである。このような事態に陥る原因として、国際的な医療支援のコミットメントが十分ではなかった、という批判があるが、「従来通りの対策でよし」とした判断材料や状況分析において、今回何が不足し、あるいは見落としがあり、通常の封じ込め対策では結果をださずに感染拡大を許すことになったのか。

また一方でCDCによると、2014年9月時点での最悪の推計値は感染者55万人という値を示したとされたが、この試算根拠としてどういった要因が関係したのかも不明である。

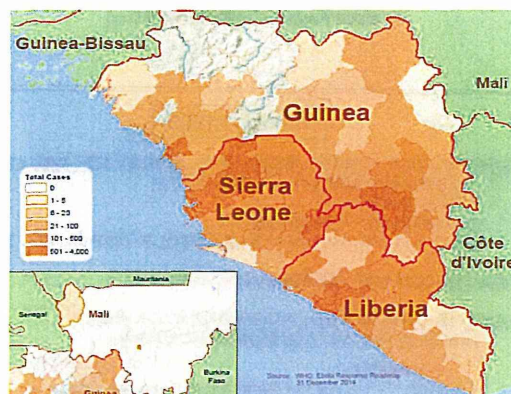
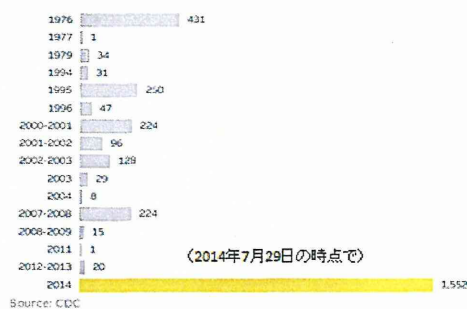
リベリア国境に近いメリアンドゥという森林地域でindex caseといわれる症例が確認されたのが2013年12月、その周辺の感染は一時期食い止められたといわれていたが、3月に症例の急増を確認することになる。その間の対策に見極めが十分でなかったのでは、感染拡大の予兆を見落とす状況を許したのでは、との議論もなされた。

現地ではその後、4-5月からさらに雨季を迎え、エボラ出血熱感染源への暴露リスクが高まり、感染者急増と収容可能な医療施設のリソース不足、医療支援者の2次感染等、さまざまな感染拡大ルートをたどってエボラウイルスの拡大は始まった。

感染流行地でのパニックが高まる中、国際社会の警笛も様々な情報チャネルを通じて鳴らされ始めた。現地住民の生活とその生存が脅かされ、またそれが長期化する様相を見せ始めて、ようやく医療先進国の支援の声が上がり始めた状況である。

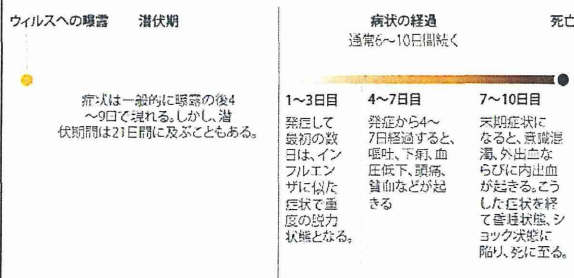
では、エボラ出血熱とはどのような病気か、どんな病原体によるものか、感染すればどのような症状を呈するのか、またその病態の進行状況、これまでの疫学的知見等、何がこれまで情報として蓄積されてきたのか、その詳細を医科学的に論述することは専門書あるいは関係研究者・先生方にお任せしなければならないが、概要として参考情報を提示する。しかし、これらは、これまでに発生した20回余りのアウトブレイクでの臨床情報を包括的に解析したものとはいえず、個々の研究実績として積み重ねられてきた、いわば点をつなぎ

This Ebola outbreak has killed more people than all previous outbreaks combined



エボラ出血熱はどのように症状が進行するのか

エボラウイルスに感染すると、インフルエンザに似た症状と出血(外出血と内出血の両方)がみられ、その多くのケースが死に至る。現在の流行では、致死率がおおよそ60%に達している。

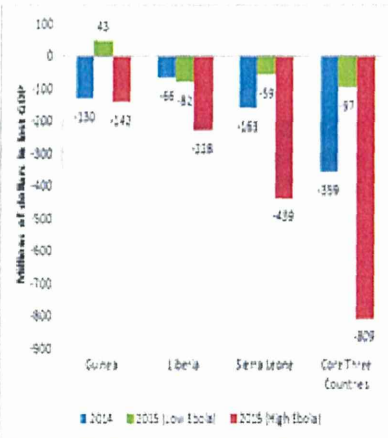


Source: Dr. Nalini Bhadkia M.D., M.A., Associate Hospital Epidemiologist, Boston Medical Center Director of Infection Control, National Emerging Infectious Diseases Laboratories, Boston University THE HUFFINGTON POST

合わせる知見であったかもしれない。

エボラ出血熱という疾患の、感染率、致死率、その統計的数値の根拠としても十分な母集団を包括的に分析できたものであるとは断言できない状況的な困難さが、今回の感染流行拡大に対する基盤情報の量的・質的欠如の原因のひとつともいえないか。

2014年エボラ出血熱の社会的影響



エボラ出血熱疫症による西アフリカの経済的損失 (Source: "The economic impact of the 2014 Ebola epidemic: short and medium term estimates for Guinea, Liberia and Sierra Leone", World Bank, Sep-17, 2014)
系統的事前予測値 (green) 疫期的予測値 (red)

「終息にはまだ程遠い現実」

- Patient-Zero: エミール・オウアモノ君(2歳)の死亡から既に1年以上が経過
- 12月21日時点で感染報告数19497人、うち死亡者数7588人 (いずれもWHO症例報告数)
- 輸入症例を除き、感染患者が確認された国は8カ国(ギニア、リベリア、シエラレオネ、ナイジェリア、セネガル、スペイン、アメリカ合衆国、マリ)
- シエラレオネでの感染症例の急増(12月だけで2300人増、うち死亡例は1200例余り)
- 先進国からの医療従事者等の輸入症例・疑い例は既に20件を超える
- エボラ感染総数: 4000人以上(国連試算)
- リスクが未払いの医療従事者ストライキは400件以上
- WFPからの食糧支援は150万人、商用旅客機の運航停止となり緊急支援用航空便の運航も8月から開始
- エボラ対策 Operation United Assistance(米国防省西アフリカ配備)米軍兵士数3000人
- 2014-2015年のシエラレオネ、リベリア、ギニアのエボラ対策経済コスト試算20億ドル、経済損失試算は330億ドル(世銀)

ウイルス性出血熱

症状: 初期インフルエンザ様(発熱、倦怠感、筋肉痛、頭痛)、顔面、胸部の紅潮、点状出血、浮腫、低血圧、ショック、嘔吐、下痢
多臓器不全、出血性ショック
減少: 総白血球数、リンパ球数、血小板数
上昇(増加): ALT、AST、ヘマトクリット値、血清ウレア・クレアチン、PT、PTT

感染経路: 一般に血液・体液への直接接触(空気感染はしない)

治療法: 特效薬、ワクチンはない。ラッサ熱は初期コリネリンが有効
対症療法(水分補給、点滴、栄養剤、解熱剤などの投与)。

ウイルス性出血熱の原因ウイルス

- フィロウイルス科(マイナス鎖RNAウイルス)
 - エボラウイルス(1976年)
 - マールブルグウイルス(1967年)
- レナウイルス科(マイナス鎖(アンピセンス2分節)RNAウイルス)
 - ラッサウイルス(1969年)
 - ルジョウイルス(2008年)
 - フニウイルス(アルゼンチン出血熱)
 - マチュポ、チャバレウイルス(ボリビア出血熱)
 - グアナリトウイルス(ベネズエラ出血熱)
 - サビアウイルス(ブラジル出血熱)
- ブニヤウイルス科(マイナス鎖(3分節)RNAウイルス)
 - クリミアコンゴ出血熱ウイルス(1945, 1956年)
 - リフトバレー熱ウイルス
 - 腎臓疾患性出血熱ウイルス(1978年)
 - SFTSウイルス(2011年)
- フラビウイルス科(プラス鎖RNAウイルス)
 - 黄熱ウイルス
 - デングウイルス
 - オムスク出血熱ウイルス
- ラドウイルス科(マイナス鎖RNAウイルス)
 - パス・コンゴウイルス(2012年)

(出典: 安田二郎教授、長崎大学熱帯医学研究所 新興感染症分野)

一定以上の感染症例を観察することになった今回のアウトブレイクでは、当初その症状が、これまでの報告とは様相の異なる(と研究者たちは感じていた)下痢・嘔吐・悪寒発熱を呈すること、その点で家庭内感染を広げる結果となる状況、本来保健衛生インフラの脆弱な西アフリカ地域での感染管理をより困難なものとする状況が報告されてきていた。

これは、「出血熱」という病態が示す通り、従来は相当重症を呈する感染者の検出例とその治療対策の観察に基づく情報でもあり、致死率の高さを理由づける点でもあろう。

他にも感染を広げた要因は様々語られてきている。同じ西アフリカ地域とはいえ、各国地域、風土、民族・宗教、生活様式が一様ではないのは明らかであり、また医療や公的支援に対する地域住民の目線や信頼の程度も様々である。

ウイルス性出血熱の原因ウイルス

フィロウイルス科(マイナス鎖RNAウイルス)
 エボラウイルス(1976年)
 マールブルグウイルス(1967年)

アレナウイルス科(マイナス鎖(アンピセンス2分節)RNAウイルス)
 ラッサウイルス(1969年)
 ルジャウイルス(2008年)
 フニウイルス(アルゼンチン出血熱)
 マチュポ、チャバウイルス(ボリビア出血熱)
 グアナリトウイルス(ベネズエラ出血熱)
 サビアウイルス(ブラジル出血熱)

南米出血熱
(1991,1994,2004年)

フニヤウイルス科(マイナス鎖(3分節) RNAウイルス)
 クリミアコンゴ出血熱ウイルス(1945,1956年)
 リフトバレー熱ウイルス
 腎臓疾患性出血熱ウイルス(1978年)
 SFTSウイルス(2011年)

フラビウイルス科(プラス鎖RNAウイルス)
 黄熱ウイルス
 デングウイルス
 オムスク出血熱ウイルス

ラドウイルス科(マイナス鎖RNAウイルス)
 パス・コンゴウイルス(2012年)

エボラウイルスとマールブルグウイルス

分類:フィロウイルス科
 マールブルグウイルス属
 ・マールブルグ・マールブルグウイルス種
 エボラウイルス属
 ・ザイール・エボラウイルス(現在、西アフリカで流行)
 ・スーダンエボラウイルス種
 ・タイフォレスト・エボラウイルス種
 ・ボンディブギョエボラウイルス種(2007年)
 ・レ斯顿エボラウイルス種(特に非病原性)

形態:糸状(filiform) 直径 80nm 長さ 800-1,000nm

自然宿主:オオコウモリ?

感染経路:感染者の血液、体液、排泄物等との接触

潜伏期間:2-21日

ウイルスの取り扱いにはバイオセーフティレベル4(BSL-4)施設のみ可
(但し、日本国内には現在稼働しているBSL-4施設はない)

アフリカにおけるエボラ出血熱のアウトブレイク

エボラウイルス

1976, 1979, 1989, 1994, 1995, 1996, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2007, 2008, 2012, 2014年

不明(コウモリ?) → ヒト-ヒト
 致死率 34-90%

エボラウイルスの自然宿主と考えられるオオコウモリ

ワマウラコウモリ
 フランケオナクシコウモリ
 カビウフルーツコウモリ

何れも樹木や洞窟を巣とする。寿命5-50年

これらのコウモリでは基症状で感染(不顕性感染)している。

オヒキコウモリ?

(source: Variakou et al. Investigating the zoonotic origin of the West African Ebola epidemic. DOI: 10.1093/emmm/201404792)

B

- Index house
- Hollow tree (burned)
- Hollow tree (inhabited)
- Women's washing place
- Bat capture sites
- Outline village
- Road/ Paths

Guéckédou, Kaybedou

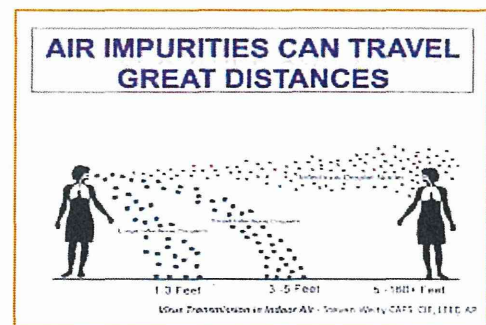
オヒキコウモリ

(出典：安田二郎教授、長崎大学熱帯医学研究所 新興感染症分野)

自然宿主としてコウモリの関与が疑われてきたが、今回はその中でもこれまでに名前があがってこなかったオヒキコウモリの巣を遊び場にしていた子供が index case とされている。これまでの概念では、感染伝搬ルートとして比較的森林奥地での狩猟行動や気候変動によるエサ場の移動等による、ヒト-宿主の距離が近くなったことを状況説明とすることが一般論であるが、従来からヒトの生活圏に近いところで生息する小動物を介した感染の可能性を示唆する今回のアウトブレイク発生の経緯は、より複雑な要因が関係して導かれた結果であったかもしれない。また一方で、これまで疫学調査の入らなかつた感染ルートや、未知の感染症をもたらす可能性を示唆する調査結果も示されてきている。¹

今回のエボラ出血熱感染者の臨床症状はどうか。前述したような、従来とは異なる病態(倦怠感、食欲不振、下痢・嘔吐、悪寒発熱など、以後エボラウイルス感染症 EVDs と称されるようになった)はごく一般的な臨床症状であり、マラリアやデング熱等、熱帯地域で見られる他の感染症との迅速診断・鑑別の課題の重要性を提起するものである。

また、現在でも空気感染はしないとされる本疾患は、果たしてそう言い切れるかどうかは、感染流行地域と、先進医療国地



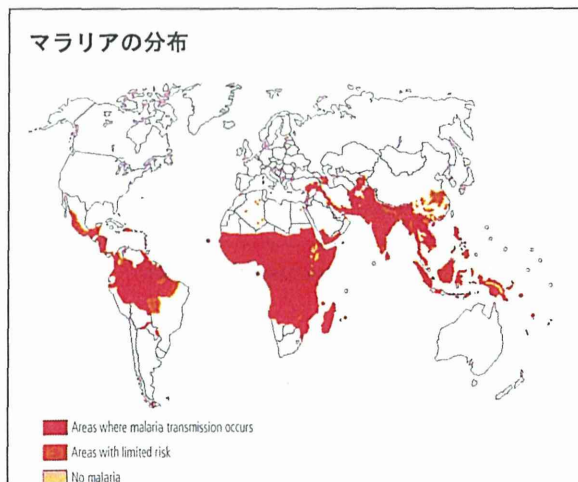
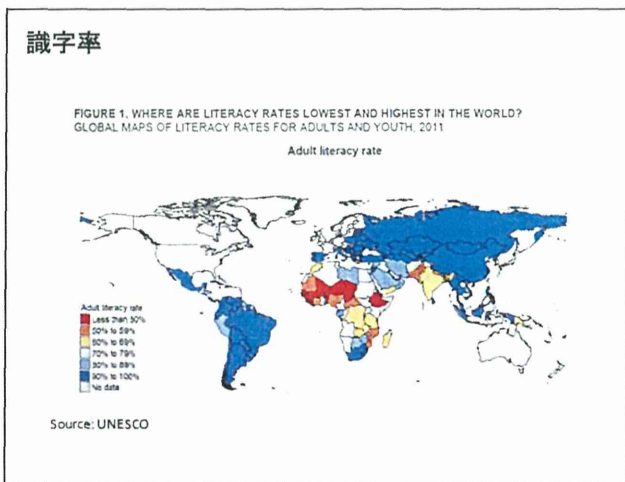
¹ Ebola experts say 16 other bat viruses could infect man, Thomson Reuters Foundation (<http://uk.reuters.com/article/2015/01/23/us-africa-ebola-health-idUKKBN0KW2G120150123>)

域での保健衛生環境や保健行動学的な要因を比較した場合に一概に断言できるものではないとも考えられる。空気感染の基本は、せきやくしゃみによって生じる飛沫感染ともいえる点では、感染対策キャンペーンでのメッセージの効果も再考する余地がないとはいえない。

今回のアウトブレイクでは、死亡した感染者の埋葬に関する、家族親族参列者の宗教信条の行動が感染を広げる重要な要因であることも指摘されてきた。

合わせて、コウモリや野生動物を食用とすること、本来的に自然宿主とヒトの生活圏をより近いものとして成り立っている地域の生活習慣や行動様式に変容を求めることの困難さを物語っている。

以下、感染拡大を助長する要因として挙げられた課題概要を示す。



なぜ西アフリカでは感染が拡大しているのか？

公衆衛生上の問題

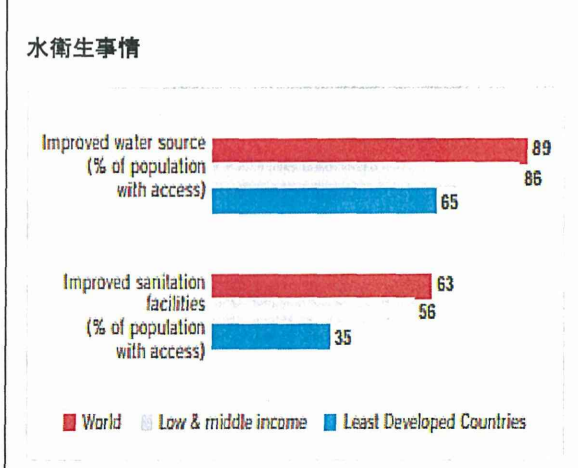
- 現地の脆弱な医療体制。人材不足。
(リベリアは人口420万人に対し医師51人。ちなみに、長崎市は約1,900人)
- 手袋、防護服など个人防护具の絶対的不足および不適切な使用。

栄養の問題

- 生活レベルが低く、もともと栄養状態が悪い。

政治・文化に関する問題

- 呪術や祈禱、民間療法に依存。
- 葬儀の際、遺体に接触する習慣(遺体をきれいにする。すぎる)。
- 火葬を受け入れない。
- 政府・行政の能力不足による遺体に対する対応の遅れ。
- 政府への信頼欠如により感染者を隠す。
- 隔離・移動の制限が徹底されない。



エボラ出血熱の診断・治療と感染予防管理の対策を整理する上で、その病態の詳細を検証していく必要があるが、先に述べたように、残念ながらこれまでの研究成果では十分な情報提供ができる状況とは言えない。それは感染流行地域に暮らす人々の生活や保健行動にかかわる基礎的な情報や理解が欠如している実情にも起因しており、それは今般の感染流行地のみならず、途上国一般の保健医療関連情報のさらなる充実が望まれてきた背景でもある。

エボラウイルス感染症(EVDs)に対する治療手段の開発

まずは感染者の発見、診断、治療救命が第一義である。エボラウイルス感染症の治療にむけて、これまで実に多様な情報提示がなされてきたが、現在開発中の抗ウイルス薬の主カリソースとしてポテンシャルが見出されているものには以下ものがあげられる。

<BCX4430>

1) カニクイザルに対する効果 (48hrpi im) 2) Rodent EBOV&MARV に対する効果 (48hrpi, im) (USAMRIID & BioCryst の報告, Nature, 2014)

<carbocyclic 3-deazaadenosine (Ca-c³ Ado)>

S-adenosylhomocysteine hydrolase inhibitors マウス感染 24hr 前から 8 時間おきに投与した効果 (USAMRIID 報告)

<ZMapp>

抗体医薬品、低コスト化のためタバコの葉細胞で作った 3 種の抗体のカクテル。現時点では未承認薬。静注製剤。

1) NHP 感染実験で効果 (43%生存)、PNAS, 2012. USAMRIID & Mapp Biopharmaceutical (San Diego, CA)

<ファビピラビル favipiravir (T705, Avigan)>


RNA ポリメラーゼ阻害薬 (本来は抗インフルエンザ薬として 2014 年春承認)、催奇形性 (妊婦禁忌)、経口投与でのヒト臨床例多数

マウスでの EBOV 実験:

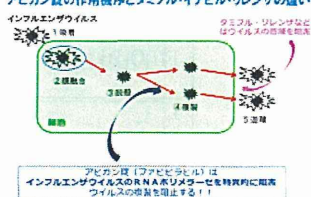
- 1) マウス感染 6-13 日投与 (100%生存)。2014 年ドイツの BSL-4 研究所が報告。
- 2) マウス感染 1 時間-14 日後投与 (100%生存)。2014 年英国の BSL-4 研究所が報告。

ファビピラビル「アビガン」の製品概要

販売名	アビガン錠200mg
一般名	ファビピラビル
効能・効果	新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症(ただし、他の抗インフルエンザウイルス薬が無効又は効果不十分のものに限る。)
用法・用量	通常、成人にはファビピラビルとして1日目は1回1600mgを1日2回、2日目から5日目は1回600mgを1日2回経口投与する。 総投与期間は5日間とすること。
製造販売承認日	平成26年3月24日(現時点で米国では未承認。申請中)



アビガン錠の作用機序とタミフル・インフル・リレンザの違い



アビガン錠「ファビピラビル」はインフルエンザウイルスのRNAポリメラーゼを特異的に阻害する！

また一方で予防対策としても開発が重要視されている有望なワクチンは、以下のようなものがあげられる。

<VSV-EboGP vaccine>

サルで効果 (EBOV 感染前 100%、感染後 30 分以内で 50%) (PLoS Path 2007、JV 2009. NML, NIAID & USAMRIID (Feldmann & Geisbert))

<recVSV-ZEBOV vaccine>

水疱性口炎ウイルス (VSV)の表面糖タンパク質をエボラウイルスのもの (ZEBOV, SEBOV, MARV GP) に変えた弱毒生ワクチン。2007 年にカナダと米国の BSL-4 研究施設のグループが共同で開発。

サルで効果を確認。(感染前の投与で 100%生存、感染後 30 分以内の投与でも 50%生存)

NIH がヒト臨床試験 (Phase 1) を実施中。

カナダから WHO に送られたワクチンがスイス、ドイツ、ガボン、ケニヤで 250 人を対象にヒト臨床試験 (Phase 1) に使用される。

<cAd3-ZEBOV vaccine>

チンパンジーアデノウイルス 3 型 (ChAd3) の弱毒株にエボラウイルス GP (ザイール&スーダン) を組み込んだ弱毒生ワクチン。NIH と GlaxoSmithKline が英国、米国、マリでヒト臨床試験 (Phase 1) を共同で開始。