

表2 西アフリカからの帰国者（疑似症患者）に対するエボラウイルス病の実験室診断状況

Yrs, sex	Date of symptom onset	Returned from	Test in serum (PCR)
40yrs male	27 th Oct 2014	Liberia	Neg
60yrs male	7 th Nov 2014	Liberia	Neg
20yrs female	8 th Nov 2014	Guinea	Neg
30yrs male	29 th Dec 2014	Sierra Leone	Neg
70yrs female	18 th Jan 2015	Sierra Leone	Neg
40yrs male	15 th Mar 2015	Liberia	Neg
40yrs male	18 th May 2015	Guinea	Neg

ことが出来る。このウイルス種は知られているエボラウイルスの中で最も遅くに見出されたものであるが、他のウイルス種に対して準備されていた抗原検出 ELISA やウイルス分離、IgM-capture ELISA（いずれも抗原抗体反応を用いる）がその発見・同定に有効であった²⁾。

西アフリカのエボラウイルスと検査法

国立感染症研究所で準備しているエボラウイルスの検査法（コンベンショナル RT-PCR およびリアルタイム RT-PCR）は西アフリカにおけるエボラウイルス病の流行の前に準備されたものであり、5つあるエボラウイルス種のいずれも検出できるよう、プライマーやプローブは出来るだけ保存された領域に設計し、更に一部混合塩基のものを用いている。それまで知られていたエボラウイルスのいずれも検出できるよう構築されている。一方、西アフリカで流行しているエボラウイルスはザイールエボラウイルスではあるが、近年流行したアフリカ中央部のものとは明らかに異なっており、またヒトからヒトに伝播する間に変異を蓄積している^{8, 9, 10)}、国立感染症研究所で準備しているエボラウイルスの検査法が、西アフリカのエボラウイルスも検出できるか検討を行った。

まず NP 遺伝子を検出するコンベンショナル RT-PCR では、ギニア・シエラレオネで分離されたウイルス株（2014年3月から12月に分離された約20株）の塩基配列を見る限りプライマー認識部位に変異が無く、検出可能と推測した。L 遺伝子を検出するリアルタイム RT-PCR ではプライマーとプローブ領域にそれぞれ1塩基ずつ、これまでになく変異が認められた。そこで西アフリカのエボラウイルスのL 遺伝子を部分的に人工合成し、更にプローブも完全に合致するものを用意した。従来のプローブであっても西アフリカの遺伝子配列をほぼ理論値通りに検出できることが判明した。またプローブも完全に一致するものを用いて

も同様の結果が出る、言い換えれば従来のプローブでも検出が十分機能していることが判明した。L 遺伝子を検出するコンベンショナル RT-PCR は実際の作業を行っていないが、プライマーの1つがリアルタイムのものと同じであり、またリアルタイムでの検討結果が良好であったことから、問題なく検出できると推測した。つまりコンベンショナル RT-PCR、リアルタイム RT-PCR のいずれも変異してきているとされる西アフリカのエボラウイルスであっても検出可能であると考えられた。

最後に

感染症に国境はなく、エボラウイルスが国内へいつ侵入するかは分からない。またウイルスは少しずつ変異していく。最新機器や最新技術を積極的に取り入れ、検査法を更に良くしていく努力は続けなくてはならない。また世界の感染症の発生動向にも目を向け、国内に侵入する可能性が高まっていないか、常に注意しておかねばならない。検出面では日本は世界のトップレベルにあると思うが、その一方で感染症対策として必須の治療法や予防法の開発は殆ど取り組まれていない。ウイルスそのものを用いる等してこのような面でも充実した取り組みが行われることを期待する。

参考文献

- 1) Bowen ET, Lloyd G, Harris WJ, Platt GS, Baskerville A, Vella EE. Viral haemorrhagic fever in southern Sudan and northern Zaire. Preliminary studies on the aetiological agent. *Lancet*. 1977 Mar 12;1(8011):571-3.
- 2) Towner JS, Sealy TK, Khristova ML, Albariño CG, Conlan S, Reeder SA, Quan PL, Lipkin WI, Downing R, Tappero JW, Okware S, Lutwama J, Bakamutumaho B, Kaya J, Comer JA, Rollin PE, Ksiazek TG, Nichol ST. Newly discovered ebola virus associated with

- hemorrhagic fever outbreak in Uganda. *PLoS Pathog.* 2008 Nov;4(11):e1000212.
- 3) Feldmann H, Sanchez A, Geisbert TW. *Filoviridae: Marburg and Ebola viruses*. 2013. *Fields Virology* 6th edition. Knipe DM and Howley PM. Philadelphia : Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
 - 4) Miranda ME1, Ksiazek TG, Retuya TJ, Khan AS, Sanchez A, Fulhorst CF, Rollin PE, Calaor AB, Manalo DL, Roces MC, Dayrit MM, Peters CJ. *Epidemiology of Ebola (subtype Reston) virus in the Philippines, 1996*. *J Infect Dis.* 1999 Feb;179 Suppl 1:S115-9.
 - 5) Barrette RW, Metwally SA, Rowland JM, Xu L, Zaki SR, Nichol ST, Rollin PE, Towner JS, Shieh WJ, Batten B, Sealy TK, Carrillo C, Moran KE, Bracht AJ, Mayr GA, Sirios-Cruz M, Catbagan DP, Lautner EA, Ksiazek TG, White WR, McIntosh MT. *Discovery of swine as a host for the Reston ebolavirus*. *Science.* 2009 Jul 10;325(5937):204-6.
 - 6) Marsh GA, Haining J, Robinson R, Foord A, Yamada M, Barr JA, Payne J, White J, Yu M, Bingham J, Rollin PE, Nichol ST, Wang LF, Middleton D. *Ebola Reston virus infection of pigs: clinical significance and transmission potential*. *J Infect Dis.* 2011 Nov;204 Suppl 3:S804-9.
 - 7) Baize S, Pannetier D, Oestereich L, Rieger T, Koivogui L, Magassouba N, Soropogui B, Sow MS, Keita S, De Clerck H, Tiffany A, Dominguez G, Loua M, Traoré A, Kolié M, Malano ER, Heleze E, Bocquin A, Mély S, Raoul H, Caro V, Cadar D, Gabriel M, Pahlmann M, Tappe D, Schmidt-Chanasit J, Impouma B, Diallo AK, Formenty P, Van Herp M, Günther S. *Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea*. *N Engl J Med.* 2014 Oct 9;371(15):1418-25.
 - 8) Gire SK, Goba A, Andersen KG, Sealfon RS, Park DJ, Kanneh L, Jalloh S, Momoh M, Fullah M, Dudas G, Wohl S, Moses LM, Yozwiak NL, Winnicki S, Matran-ga CB, Malboeuf CM, Qu J, Gladden AD, Schaffner SF, Yang X, Jiang PP, Nekoui M, Colubri A, Coomber MR, Fonnies M, Moigboi A, Gbakie M, Kamara FK, Tucker V, Konuwa E, Saffa S, Sellu J, Jalloh AA, Kovoma A, Koninga J, Mustapha I, Kargbo K, Foday M, Yillah M, Kanneh F, Robert W, Massally JL, Chapman SB, Bochi-cchio J, Murphy C, Nusbaum C, Young S, Birren BW, Grant DS, Scheffelin JS, Lander ES, Happi C, Gevao SM, Gnirke A, Rambaut A, Garry RF, Khan SH, Sabeti PC. *Genomic surveillance elucidates Ebola virus origin and transmission during the 2014 outbreak*. *Science.* 2014 Sep 12;345(6202):1369-72.
 - 9) Tong YG, Shi WF, Di Liu, Qian J, Liang L, Bo XC, Liu J, Ren HG, Fan H, Ni M, Sun Y, Jin Y, Teng Y, Li Z, Karg-bo D, Dafee F, Kanu A, Chen CC, Lan ZH, Jiang H, Luo Y, Lu HJ, Zhang XG, Yang F, Hu Y, Cao YX, Deng YQ, Su HX, Sun Y, Liu WS, Wang Z, Wang CY, Bu ZY, Guo ZD, Zhang LB, Nie WM, Bai CQ, Sun CH, An XP, Xu PS, Zhang XL, Huang Y, Mi ZQ, Yu D, Yao HW, Feng Y, Xia ZP, Zheng XX, Yang ST, Lu B, Jiang JF, Kargbo B, He FC, Gao GF, Cao WC; China Mobile Laboratory Testing Team in Sierra Leone. *Genetic diversity and evolutionary dynamics of Ebola virus in Sierra Leone*. *Nature.* 2015 May 13. doi: 10.1038/nature14490. [Epub ahead of print]
 - 10) Hoenen T, Safronetz D, Groseth A, Wollenberg KR, Koita OA, Diarra B, Fall IS, Haidara FC, Diallo F, Sanogo M, Sarro YS, Kone A, Togo AC, Traore A, Kodio M, Dosseh A, Rosenke K, de Wit E, Feldmann F, Ebihara H, Munster VJ, Zoon KC, Feldmann H, Sow S. *Virology. Mutation rate and genotype variation of Ebola virus from Mali case sequences*. *Science.* 2015 Apr 3;348(6230):117-9.
 - 11) 厚生労働省健康局結核感染症課長通知, エボラ出血熱の国内発生を想定した行政機関における基本的な対応について (依頼), 平成 26 年 11 月 21 日健感発 1121 第 2 号
 - 12) 厚生労働省健康局結核感染症課長通知, 「エボラ出血熱の国内発生を想定した医療機関における基本的な対応について (依頼)」の一部改正について, 平成 27 年 5 月 11 日健感発 0511 第 3 号

Ebola virus and laboratory diagnosis in Japan

Masayuki SHIMOJIMA

Special Pathogens Laboratory, Department of Virology I, National Institute of Infectious Diseases

Ebola virus causes Ebola virus disease (EVD) with high case fatality rates in humans and has caused sporadic outbreaks with less than 500 cases. An EVD outbreak in West Africa, which probably started at the end of 2013, has an unprecedented large-scale with more than 20,000 cases including more than 10,000 death and is still ongoing as of May 2015. National Institute of Infectious Diseases has developed laboratory diagnostic methods of EVD to detect pathogens (genes or protein) and antibodies. The methods have been recently used for suspected cases approximately once a year before the outbreak in West Africa, but after the outbreak for 7 times within this 6 months for suspected cases coming back from 3 countries of West Africa to Japan.

5. エボラウイルス病流行における生物医学以外の要因

足立 拓也

東京都保健医療公社豊島病院 感染症内科

2014年に西アフリカで報告されたエボラウイルス病は、過去最大の流行となった。医療従事者を含み多数の感染者と死者を出しながらも、関係者による多大な努力の結果、ようやく流行は終息に近づきつつある。

本稿では5つの疑問を取り上げて、今回の流行の本質について考察する。

1. なぜエボラウイルス病が西アフリカに出現したのか？
2. なぜ流行がこれほどまでに拡大したのか？
3. なぜ医療従事者の感染が相次いだのか？
4. なぜ大規模な流行が鎮静化しつつあるのか？
5. 日本でも同様の流行は起こり得るのか？

エボラウイルス病は、病人の世話や葬儀といった人間的行為を介して伝播することから、その流行は自然に鎮静化するものではなく、人為的な努力によってはじめて終息に持ち込むことができる。患者、一般市民、国際社会といった関係者の誰の利益を尊重するかによっても、疾患対策の成否は大きく影響される。

はじめに

1976年のスーダンとコンゴ民主共和国における流行と原因ウイルスの発見以来、アフリカ大陸では2012年までに24回のエボラウイルス病（エボラ出血熱）発生が報告されている¹⁾。

2014年3月23日にギニアで初めて報告されたエボラウイルス病は、ギニア、リベリア、シエラレオネの西アフリカ3か国を中心に過去最大の流行となり、2015年5月の本稿執筆時点で26,000名以上の感染者と11,000名以上の死者を出している²⁾。2014年の夏から秋にかけて、3か国の首都など各地で医療従事者を含み犠牲者を出しながらも、流行国、支援国、国際NGOなどの関係者による懸命

の努力の結果、2014年末頃から患者発生は減少に転じた。2015年5月9日、リベリアで最後の患者が埋葬されてから新規患者発生なく42日間経過したため、同国の流行終息宣言がなされた³⁾。残るギニアとシエラレオネでも、患者数や流行地域は大幅に縮小しており、終息まであと一歩のところまで来ている。

筆者は2014年7月と2015年1～2月の2回にわたり、世界保健機関（WHO）と短期コンサルタント契約を結び、シエラレオネで疾患対策にあたった。帰国後に報告する機会を多数頂き、様々な立場の方と意見交換した中で、人々の疑問は5つに集約されるように思われた。筆者は流動的な状況に当事者として関与し、患者の重篤な症状や現地社会の動揺を目の当たりにして筆者自身の価値観も影響を受けたため、完全に客観的な意見にはなり得ないかもしれないが、今回の流行を振り返りつつ、問いへの答えを試みたい。

1. なぜエボラウイルス病が西アフリカに出現したのか？

今回の原因ウイルスである *Zaire ebolavirus* が過去に流行したのは、コンゴ民主共和国、コンゴ共和国、ガボンの中央アフリカ3か国である。今回の初発地であるギニアの Guéckédou とは約2,000kmの距離があり、空路の直行便

連絡先

〒173-0015

東京都板橋区栄町 33-1

東京都保健医療公社豊島病院 感染症内科

TEL: 03-5375-1234

FAX: 03-5944-3506

E-mail: tadachi-tky@umin.ac.jp

がない状況で、ヒトが感染連鎖を繰り返しながら、気づかれることなくウイルスを運んだとは考えにくい。自然界の保有動物として、中央アフリカの熱帯雨林に生息する3種のオオコウモリが想定されており、分布域の西端には今回の流行地である西アフリカ3か国が含まれる⁴⁾。過去のアウトブレイクではオオコウモリの狩猟と捕食によるヒトへの感染が疑われており、今回の初発地ギニアでも同様の慣習があることが報告されている⁵⁾。さらに、ギニア、リベリア、シエラレオネは内戦などのため特に開発が遅れており、多数の人々が貧困の中で暮らしている。貧困ゆえに、人々は食を求めて野生動物と接触し、病人は入院先を見つけられずに家庭で看病され、医療施設があったとしても手袋、注射針、消毒薬といった基本的な消耗品が不足している⁶⁾。こうした条件が、西アフリカにおける疾患発生と、家庭や医療施設での感染連鎖につながったと考えられる。

2. なぜ流行がこれほどまでに拡大したのか？

1976年のスーダン（感染者284名、死者151名）とコンゴ民主共和国（感染者318名、死者280名）における流行では、国際チームが到着したときには感染連鎖はほぼ終息していた。医療従事者の感染多発について後ろ向きの情報収集がなされ、注射針や注射器を介して感染した可能性や、バリア・ナーシングの欠如が原因として想定された。患者が発生した村では、隔離検疫が感染連鎖遮断に有効であった⁷⁾。1995年のコンゴ民主共和国 Kikwit の事例（感染者315名、死者254名）は、流行進行と同時に調査と介入がなされた最初の例である。家族内感染例の詳細な調査により、患者の身体や血液・体液への直接接触と介護者の二次感染との高い相関が証明され、また葬儀で遺体に触れるのも独立した危険因子であることが明らかとなった⁸⁾。一方、詳細な病歴聴取によっても先行症例との直接接触が確認できない患者は非常に少ないことから、ヒトでは直接接触以外の感染経路は考えにくく、仮にあるとしてもきわめて限定的と考えられた⁹⁾。Kikwitの流行も、国際チームの到着と、サーベイランスによる発病者の早期発見、医療機関における患者トリアージ、隔離病棟におけるバリア・ナーシング強化により、終息に至った。2000年のウガンダ Gulu における流行（感染者425名、死者224名）では、葬儀で遺体に触れる習慣、家庭での病人介護、院内感染が、流行規模を増幅した。隔離病棟設置後も医療従事者の感染が続いたが、さらなるバリア・ナーシング強化と地域社会での患者の早期発見と隔離により、最終的に流行は縮小して終息に至った¹⁰⁾。

こうした過去の経験の蓄積により、致死率の高い疾患とは言え、エボラウイルス病の流行は、①サーベイランスによる患者の早期発見、②医療施設での感染対策、③葬儀での遺体接触の回避、といった手法により制圧は可能と考えられていた。2014年の西アフリカでは、なぜこれほど大

規模な流行になったのであろうか。

2014年の流行でギニアとシエラレオネの患者から得られたウイルスの遺伝子解析では、何らかの動物からヒトへの感染は最初の1回だけであり、その後はヒトからヒトへの直接感染により流行が拡大したことが示唆されている¹¹⁾。

米国の哲学者 Benjamin Hale は、弱った人を看病する愛情が次の感染者を生むことこそ、この病気の本質的な怖ろしさだと指摘した¹²⁾。科学的には、重症化したエボラ患者の血液や体液との直接接触により感染するのであるが¹³⁾、こうした状況は、急速に弱っていく病人を助けたい一心で世話をする家族に起こる。この疾患の家族内感染例は多く、一人を失った家族は残された者を守ろうと、なお懸命に看病する。筆者は現地でも、1か月のうちに10名以上の家族を次々と失った人や、肉親が息を引き取るのを目前にして無力感に打ちのめされる人を何人も見てきた¹⁴⁾。「家族を守る」「困ったときには助け合う」という人間らしさの根幹を利用して、エボラウイルスは伝播する。Haleの言葉を借りれば「人間性を介して感染する」のである。

早期隔離が流行制圧に有効と分かっているがエボラの流行が止まらないのは、現地住民の無知や非協力的態度のせいとする論調もあったが、エボラ病棟に隔離される患者の大半が生きて帰らない状況で、その時点ではエボラではないかもしれないのに、弱った家族がエボラ病棟へ隔離されるのに同意できるだろうか？ 疾患発生が知られた後も感染連鎖が断ち切れなかったのは、西アフリカの人々が家族への愛情や隣人どうしの素朴な親切心を失わなかった証拠と見ることもできる。

見るからに体調が悪そうな人に関わらなければ、エボラウイルスには感染しない。リベリアやシエラレオネの街で行き倒れた人を、群衆が遠巻きにして誰も助けようとしないう場面が報道されたが、病人に手を差し伸べない自国民の映像が世界に向けて放映されたのは、現地の人々にとっても本意ではなかったに違いない。2012年までの流行で感染連鎖を遮断できたのは、疾患封じ込めを優先する保健当局の果敢な意思が働いた結果であるが、感染してしまった人は高い致死率ゆえに助からず、病人に近づけなかった人々の成功体験のみが語られる結果、「病人は助からなくてもやむを得ない」という意識が正当化されてしまうのは、エボラ流行が人々の心理に及ぼす重大な負のインパクトと言える。

3. なぜ医療従事者の感染が相次いだのか？

WHOの「ギニア、リベリア、シエラレオネにおける医療従事者のエボラ感染に関する報告書」によれば、2014年1月から2015年3月末までの患者数（confirmedおよびprobable cases）20,955名のうち、医療従事者は815名（3.9%）を数え、うち少なくとも418名が死亡している¹⁵⁾。疾患発生が初めて報告された2014年3月以前の医療従事

者の感染はある程度想定されるとしても、流行が明らかとなった同年6月から12月にかけてさらに多数の医療従事者が感染している。感染した医療従事者の職種は、看護師52%、医師・医師助手12%、検査技師7%、清掃担当者など7%である。WHO報告書では、過去の流行の文献から、管理側、環境、個人防護具、医療従事者自身、労働衛生といった様々な要因を推測しているが、今回の流行における具体的な曝露状況についてはデータ不足のため分析困難としている。

筆者が関わったシエラレオネのKenema国立病院では、2014年5月にシエラレオネで最初の患者を収容して以来、約500名の患者を受け入れた一方で、当初配属された看護師44名のうち実に19名が感染し、うち10名が命を落としている。動揺して離職した看護師は13名に上り、残されたスタッフにはさらに重い負担がかかった。きわめて深刻な事態であり、同病院のエボラ治療センターは9月に閉鎖され、Kenema県の治療センターは国際赤十字が運営する郊外の施設に移管された。当時採用していた個人防護具(二重手袋、カバーオールガウン、N95マスク、フェイスシールド、エプロン、シューカバー)が完全と言えるのか、正しい着脱訓練ができていたのか、Kenema診療チームには様々な批判や意見が寄せられた。

筆者はKenema県の流行がほぼ終息した2015年1月に、感染から生還した看護師11名(Kenema国立病院8名、県内の診療所2名、国際支援者1名)より曝露の状況について聴き取りを行った。11名のうち7名が、感染源となった特定の相手と状況を明確に記憶していた。相手は発病した患者が4名、発病した自分の家族が3名であった。事前に十分な個人防護具の準備があれば曝露を防げたのは、患者の嘔吐物が肩にかかった1名のみであり(初期のガウンとキャップには間隙があった)、他の事例は、一般病棟で直接ケアをした患者が死亡後にエボラ患者と判明したり、個人防護具の準備ができないまま引き継がれた患者に対応せざるを得なかったり、体調を崩して世話をした家族のエボラ感染が後になって判明したりといった、個人の不注意には帰すことのできない事情によるものであった。7例のうち6例で、嘔吐物、下痢便、血液のいずれかに直接触れていた。

発病した患者との濃厚な接触により感染する点は、エボラウイルスの既知の感染経路を裏づける結果であった。医療従事者といっても大規模な流行では家庭での感染があり得ることや、完璧な個人防護具をあらかじめ装着してあらゆる事態に備えるのは現実にはかなり難しいことが示唆された。

4. なぜ大規模な流行が鎮静化しつつあるのか？

2014年3月に現地入りした国境なき医師団は、ギニアの首都Conakryまで流行が拡大した速度は「前例がない」

と警告し、同年6月21日には流行が「制御不可能」な状況であり、外部からの支援なしには持ちこたえられないとの声明を出した¹⁶⁾。当時、流行地で診療活動を展開していたのは、国境なき医師団や米国のSamaritan's PurseのようなNGOであった。同年7月に筆者はシエラレオネで診療に参加したが、多数の患者に対して診療要員は決定的に不足しており、大規模な国際支援なしでは診療の質が確保できないことは明白であった¹⁷⁾。リベリアの首都Monroviaでは、治療施設の不足から患者が入院できない例が続発し、患者数と死者数ともに蓄積していった。

8月8日にWHOは「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態」を宣言し、9月に国連エボラ緊急対応ミッション(UNMEER)が設置された¹⁸⁾。流行国では、保健省、国軍、国際支援チームの合同で、①サーベイランス、②診療、③安全な埋葬、④社会啓発、⑤心理社会的支援(子どもや女性の保護を含む)、⑥環境衛生と物流、といった包括的な対策が進められた。国際NGOや、支援各国の医療チーム(foreign medical team)により各地に治療センターが立ち上げられた。2014年末から2015年始にかけてようやく流行規模に病床数が追いついたが、それまでに多数の患者が適切な医療が受けられないまま落命していったことを忘れてはならない。

シエラレオネで現地調査にあたった人類学者のCheikh Niangによれば、流行地の住民は恐怖心ゆえに当局の疾患対策を受容できず、彼らにとって隔離病棟への入院は死ぬことと同義であった。初期のエボラ対策の専門家は住民の医療不信を扱いかねており、手指衛生などの一方的指導が受け入れられる余地は少なかった。Niangは住民とエボラ対策チームとの対話を促し、住民が自分たちの心配事を率直に伝えられること、また対策チームも住民の懸念に配慮することが重要だと指摘した。シエラレオネの伝統的葬儀では、遺体を洗い、触れることは死者を見送るための重要な要素であったが、宗教指導者の協力を得て、身体に触れない許しを死者に請うプロセスを葬儀に取り入れることによって、安全に、かつ尊厳を保って葬儀を執り行えるようにした¹⁹⁾。

シエラレオネの最初の流行地であったKailahun県では、当初の困難を乗り越えて地域ぐるみの対策が進行し、2014年秋に他県に先駆けて新規患者発生が急減して、年内に患者発生ゼロを達成した²⁰⁾。悲惨な事例をいくつも経験して人々の意識に社会啓発を受け入れる変化が生じたこと、安全な埋葬法への変更が感染連鎖の遮断にとりわけ有効であったことを、示唆するものである。

5. 日本でも同様の流行は起こり得るのか？

今回の流行を受けて現地支援に赴いた日本人は、疫学、検査、感染対策などのWHO専門家として現地入りした18名を含め、筆者の知る限りごく少数に限られる²¹⁾。欧米、

アフリカ、オセアニア、キューバ、中国、韓国といった各国は、医師や看護師による foreign medical team を編成して現地に派遣したが、日本からはこうした動きは起こらなかった。米国やスペインで医療従事者への二次感染や、国内で疑似症例の報告があつてから、報道の論調は日本への拡散防止が強調され、必ずしも日本から現地への貢献を促すものではなかった^{22,23,24)}。

エボラウイルス病は、重症患者の血液や体液との直接接触を介して感染する。患者と接する機会がなければ、エボラウイルスが日本に持ち込まれることはないが、それは流行国のエボラ対策に、日本が当事者として関与していないことの裏返しでもある。筆者は、基本的な感染対策を講じれば、感染リスクを最小化しながらエボラ患者の診療を行うことは十分可能という立場である。

流行国に支援者を派遣する場合、感染する可能性はたとえ小さくても想定しておく必要はあるが、仮に国内で少数の患者発生があつたとしても、院内感染対策、遺体の扱い、接触者追跡ができていれば、エボラウイルス病が日本で流行するとは考えにくい。

おわりに

エボラウイルス病は、病人の世話や葬儀といった人間的行為を介して伝播することから、流行は自然に鎮静化するものではなく、人為的な努力によってはじめて終息に持ち込むことができる。患者の「生きのびたい」という切実な願いと、一般市民の「流行を早く封じ込めたい」という願い、国際社会の「災難に直面している人々を支援したい」または「我が国への感染伝播のわずかな可能性も排除したい」という思惑は相反することがあり、意思決定者が誰の利益を優先するかによって、疾患対策そのものの性格が変わってくる。

西アフリカにおけるエボラウイルス病の流行は、発生早期から現地政府の対応能力を超えていたが、日本を含む国際社会が現地支援に躊躇していた間にも多くの人命が失われたことは、謙虚に振り返る必要があろう。

免責事項

本稿の内容は、筆者個人の見解に帰属し、筆者の所属機関の公式見解を反映するものではない。

引用文献

- World Health Organization. Ebola virus disease: fact sheet. 2015 Apr [cited 2015 May 21] Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/en/>
- World Health Organization. Ebola situation report. 2015 May 13 [cited 2015 May 21] Available at: <http://apps.who.int/ebola/en/current-situation/ebola-situation-report-13-may-2015>
- World Health Organization. The Ebola outbreak in Liberia is over. 2015 May 9 [cited 2015 May 21] Available at: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2015/liberia-ends-ebola/en/>
- Leroy EM, Kumulungui B, Pourrut X, Rouquet P, Has-sanin A, Yaba P, Delicat A, Paweska JT, Gonzalez JP, Swanpoel R. Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. *Nature* 438: 575-6, 2005.
- Leroy EM, Alain Epelboin A, Mondonge V, Pourrut X, González JP, Muyembe-Tamfum JJ, Formenty P. Human Ebola outbreak resulting from direct exposure to fruit bats in Luebo, Democratic Republic of Congo, 2007. *Vector Borne Zoonotic Dis* 9: 723-8, 2009.
- Bausch DG, Schwarz L. Outbreak of Ebola virus disease in Guinea: where ecology meets economy. *PLoS Negl Trop Dis* 8: e3056, 2014.
- Peters CJ, LeDuc JW. An introduction to Ebola: the virus and the disease. *J Infect Dis* 179 Suppl 1: ix-xvi, 1999.
- Dowell SF, Mukunu R, Ksiazek TG, Khan AS, Rollin PE, Peters CJ. Transmission of Ebola hemorrhagic fever: a study of risk factors in family members, Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. *J Infect Dis* 179 Suppl 1: S87-S91, 1999.
- Roels TH, Bloom AS, Buffington J, Muhungu GL, MacKenzie WR, Khan AS, Ndambi R, Noah DL, Rolka HR, Peters CJ, Ksiazek TG. Ebola hemorrhagic fever, Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995: risk factors for patients without a reported exposure. *J Infect Dis* 179 Suppl 1: S92-S97, 1999.
- World Health Organization. Outbreak of Ebola haemorrhagic fever, Uganda, August 2000 – January 2001. *Wkly Epidemiol Rec* 76: 41-46, 2001.
- Gire SK, Goba A, Andersen KG, Sealfon RSG, Park DJ, Kanneh L, Jalloh S, Momoh M, Fullah M, Dudas G, Wohl S, Moses LM, Yoswiak NL, Winnicki S, Matrang-a CB, Malboeuf CM, Qu J, Gladden AD, Schaffner SF, Yang X, Jiang PP, Nekoui M, Colubri A, Coomber MR, Fonnig M, Moigboi A, Gbokie M, Kamara FK, Tucker V, Konuwa E, Saffa S, Sellu J, Jalloh AA, Kovoma A, Koninga J, Mustapha I, Kargbo K, Foday M, Yillah M, Kanneh F, Robert W, Massally JLB, Chapman SB, Bochicchio J, Murphy C, Nusbaum C, Young S, Birren BW, Grant DS, Scheiffelin JS, Lander ES, Happi C, Gevao SM, Gnirke A, Rambaut A, Garry RF, Khan SH, Sabeti PC. Genomic surveillance elucidates Ebola virus origin and transmission during the 2014 outbreak. *Science* 345: 1369-72, 2014.
- Hale B. The most terrifying thing about Ebola. *Slate Magazine*. [Internet] 2014 Sep 19. [cited 2015 May 21] Available at: http://www.slate.com/articles/health_and_science/medical_examiner/2014/09/why_ebola_is_terrifying_and_dangerous_it_preys_on_family_caregiving_and.html
- Centers for Disease Control and Prevention. Review of human-to-human transmission of Ebola virus. 2014 Oct 29. [cited 2015 May 21] Available at: <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/transmission/human-transmission.html>

- 14) 足立拓也. 識者評論「エボラ出血熱」. 共同通信社(信濃毎日新聞 2014年10月25日版などに配信)
- 15) World Health Organization. Health worker Ebola infections in Guinea, Liberia and Sierra Leone: a preliminary report. 2015 May 21. [cited 2015 May 21] Available at: <http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/health-worker-infections/en/>
- 16) Medecins Sans Frontieres. Pushed to the limit and beyond: a year into the largest ever Ebola outbreak. 2015 Mar 23. [cited 2015 May 21] Available at: <http://www.msf.org>
- 17) 足立拓也, 古宮伸洋, 加藤康幸. エボラ出血熱: 西アフリカにおける流行と対策. 感染症誌 89: 223-9, 2015.
- 18) UN Mission for Ebola Emergency Response (UNMEER). [cited 2015 Jun 26] Available at: <https://ebolaresponse.un.org/un-mission-ebola-emergency-response-unmeer>
- 19) World Health Organization. The human factor. Bull World Health Organ 93: 72-73, 2015.
- 20) Ministry of Health and Sanitation. Weekly Ebola surveillance report. 2015 Jan 23. [cited 2015 May 21] Available at: <http://health.gov.sl/?p=1692>
- 21) 厚生労働省. WHO ミッションへの日本人専門家の参加. 平成 27 年 5 月 15 日. [cited 2015 May 21] Available at: www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/ebola.html
- 22) 毎日新聞社説. エボラ対策—感染防護体制の徹底を. 2014年10月16日.
- 23) 朝日新聞社説. エボラ出血熱—国内外で態勢強化を. 2014年10月19日.
- 24) 読売新聞社説. エボラ熱対策—国内発生に万全の態勢を整えよ. 2014年10月29日.

Non-biomedical factors in the Ebola virus disease outbreak in West Africa

Takuya ADACHI

Toshima Hospital, Department of Infectious Diseases
33-1 Sakaecho, Itabashi, Tokyo 173-0015
tadachi-tky@umin.ac.jp

The outbreak of Ebola virus disease, reported in West Africa in 2014, has become the largest ever one in the history. Tremendous efforts by all the parties concerned are now bringing this epidemic closer to the end, while observing a large number of cases and deaths, including health care workers.

This paper features five questions:

1. Why did it emerge in West Africa?
2. Why has it spread so wide and intensely?
3. Why were so many health care workers infected?
4. Why is it being brought under control?
5. Would it emerge and spread in Japan in the same way?

Ebola virus transmits through human acts such as caregiving of the sick and attending a funeral, therefore an epidemic is not likely to subside naturally, but intentional interventions are needed to terminate its transmission. Who the outbreak response is meant for, either patients, the general public in the affected countries, or international communities, also determines its success or failure.

6. エボラウイルス病の国内対策：BSL-4 施設の必要性

西條 政幸¹⁾, 森田 公一²⁾

1) 国立感染症研究所ウイルス第一部

2) 長崎大学熱帯医学研究所

日本ではエボラウイルス等バイオセーフティレベル4 (BSL-4) に分類される病原体を取り扱うことはできない。1981年に国立感染症研究所は世界に先駆けてグローブボックス型のBSL-4施設を建設したが、30年以上が経過している現時点においてBSL-4施設として稼働されていない。2014-15年にかけて西アフリカにおいて過去にない大きな規模のエボラウイルス病 (EVD) が流行している。また、致死率の極めて高い新興ウイルス感染症が世界各地で発生している。このような致死率の高い感染症対策に貢献するための研究がなされている中で、日本においては稼働しているBSL-4施設がないことから、感染性のあるBSL-4病原体を取り扱うことができず、公衆衛生対応や研究領域において十分な力を発揮できていない。多くの高病原性ウイルス感染症の病原体は動物由来ウイルスであり、地球上から根絶させることはできず、これからも流行が続くことが予想される。日本においてもBSL-4施設を用いて、BSL-4病原体による感染症対策のための研究や検査が実施できる体制を整備する必要がある。

はじめに

1976年にエボラウイルス病 [エボラウイルスによる感染症でこれまではエボラ出血熱と呼ばれていたが、近年エボラウイルス病 (ebola virus disease, EVD) と呼ばれる] と命名された、致死率の高いウイルス性疾患の流行が初めてアフリカ中央部で確認された。ヒトがこのウイルスに感染すると致死率が90%に達する場合がある。このような致死率の高い感染症を引き起こす病原体の取り扱いとは、1) 取り扱う研究者が感染しないような対策 (バイオセーフティ) がとられている研究施設で、2) 病原体の厳重な保管と管理 (バイオセキュリティ) がなされたシステムの中で、3) 病原体を施設周辺に漏出させない配慮のもとに、初めて可能となる。その基準は国際的には、世界保健機構 (WHO)

が刊行しているマニュアル (Laboratory Biosafety Manual, Third Edition) に提言されている¹⁾。また、日本の感染税法においてもその概要が示されている。しかし、日本には厚生労働大臣にBSL-4施設として指定されている施設がなく、エボラウイルス等を取り扱うことができず、感染症対策研究において他の国々に比べて遅れをとっている。地球上に存在する国内外の感染症対策に日本が貢献するためにはBSL-4施設稼働が望まれる。本稿では日本で稼働しているBSL-4施設が存在していない現状において、感染症対策、感染症研究のあり方における問題点を考察し、今後、どのような感染症研究のあり方が日本に求められるかということについて私見を交えて述べたい。

バイオセーフティレベル

ヒトに疾患を引き起こす病原体の中でも特にエボラウイルスに加えて、マールブルグウイルス、ラッサウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルス、フニンウイルス等の南米出血熱ウイルス、そして、現在では自然界から根絶された天然痘 (痘瘡) の原因ウイルスである痘瘡ウイルスは、国際的に上記3条件が整った特別な施設でのみ取り扱いが認められている。病原体はその特性に合わせて取り扱われる際の条件が異なり、その条件が低いレベルから高いレベルまで、バイオセーフティレベル (Biosafety level, BSL)

連絡先

〒162-8640

東京都新宿区戸山1-23-1

国立感染症研究所ウイルス第一部

TEL: 03-4582-2660

FAX: 03-5285-1169

E-mail: msaijo@niid.go.jp

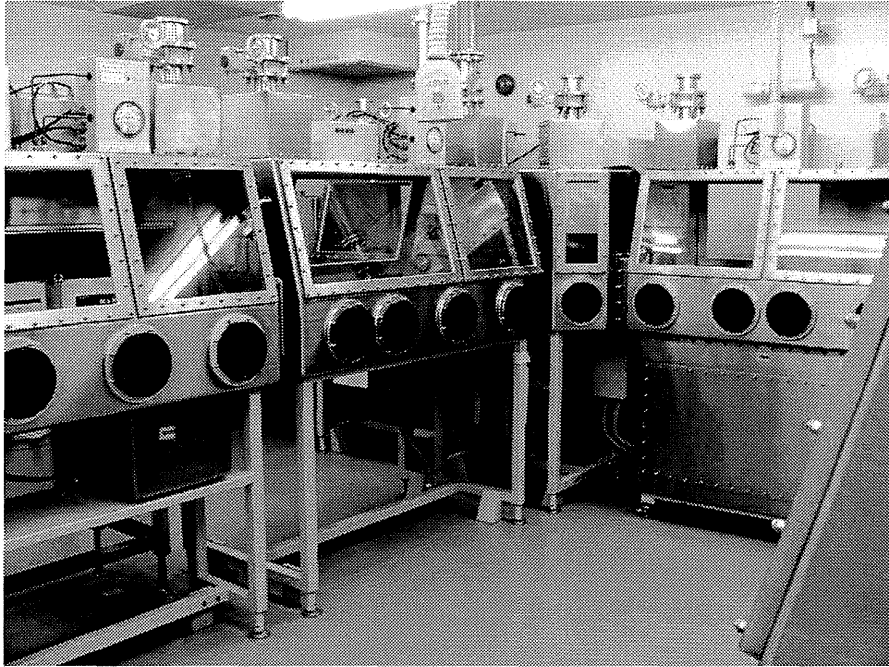


図1 国立感染症研究所（感染研）村山庁舎に設置されている HCL 内部のグローブボックス型セーフティキャビネットの写真。世界的にはスーツ型 BSL-4 施設が主流であるが、感染研の HCL はグローブボックス型 BSL-4 施設である。

-1, BSL-2, BSL-3, 及び, BSL-4 の 4 段階にわかれている。いわゆる病原体の取り扱いレベルの施設基準ことであり、病原体は BSL-1, BSL-2, BSL-3, 及び, BSL-4 のいずれかの施設で取り扱われる。BSL-4 施設で取り扱いが認められる病原体は BSL-4 病原体に分類される。私たちが通常感染する病原体の多くは、BSL-2 病原体に分類され、生ワクチンの多くは BSL-1 に分類される。国際的にこの分類は世界保健機関（World Health Organization, WHO）がその基準を推奨しているが¹⁾、基本的には各国独自に指定されている。日本では国立感染症研究所（感染研）により独自に各病原体の BSL が指定されている²⁾。また日本では法律（感染症法）によりいくつかの病原体の取り扱いに対して厳重な管理と制限が求められている。感染症法では BSL-4 施設としての基準が満たされ、かつ、厚生労働大臣によりその稼働が許可（指定）された BSL-4 施設（稼働が許可された研究施設）でのみエボラウイルス等の BSL-4 病原体の取り扱いが可能である。しかし、日本では稼働が大臣に指定された BSL-4 施設は存在しない。BSL-4 に分類される病原体を用いた研究も、これらの病原体（感染性のある病原体）の所持もできてない。

日本の現状

感染研には 1981 年に感染研村山庁舎に、マールブルグウイルス、ラッサウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルス、フニンウイルス等の南米出血熱ウイルス等のいわゆ

る BSL-4 病原体の取り扱い際に、上記 3 条件を満たした BSL-4 施設（感染研では、高度封じ込め施設と呼ばれる）が建設され設置されている。感染研のこの施設を本稿では、highly containment laboratory (HCL) と便宜上記載する。HCL が建設されてから 30 年以上が経過する現在でも感染研は、HCL を BSL-4 施設として稼働することが可能な状況を維持している。

日本以外の多くの国々において BSL-4 施設が稼働されている世界的動向の中で、日本においては BSL-4 施設としての基準を満たした感染研 HCL の BSL-4 施設としての稼働が認可されていない。日本には BSL-4 施設は存在しない状況が長い間続いている。

BSL-4 施設について

BSL-4 施設には大きく二つのタイプがある。一つはスーツ型 BSL-4 施設であり、もう一つはグローブボックス型 BSL-4 施設である。どちらのタイプの BSL-4 施設においても病原体が嚴重に取り扱われ、研究者が作業中に感染するリスクを低減させるためのシステムが導入されている。感染研村山庁舎に設置されている HCL はグローブボックス型施設である（図 1）。1981 年に建設。設置された時にはグローブボックス型施設が主流であったが、現在世界的に新たに建設・稼働されている BSL 施設のすべてがスーツ型研究施設である。

世界各国の中で、感染症対策に必須のものとして BSL-4

施設建設と整備がなされている。アメリカ合衆国、カナダ、ドイツ、フランス、イギリス、イタリア、オーストラリア、スウェーデン、スイス、ロシア等の先進国で設置され、アジアでも台湾にBSL-4施設が設置されている。近年、インド、シンガポール、中国、韓国においてもBSL-4施設が建設され、インドと中国のBSL-4施設は稼働していると聞いている。アフリカにおいては、ガボンと南アフリカにBSL-4施設が設置され稼働している。

世界各地で発生している新興感染症とBSL-4施設

1998年にはマレーシアのある地域で致死率が50%を超える脳炎が流行した。当初日本脳炎ウイルス感染症ではないかと疑われたが、ウイルス学的調査・研究により新規ウイルス（1993年にオーストラリアの脳炎患者から分離同定されていたヘンドラウイルスに近縁のウイルス）が原因病原体として同定されニパウイルスと名づけられた³⁾。

2002年の暮れから2003年6月にかけて中国を中心に、しかし、世界規模で致死率の高い呼吸器ウイルス感染症、重症急性呼吸器症候群（severe acute respiratory syndrome, SARS）が流行した⁴⁾。流行が確認されてから極めて短い期間で原因病原体が新規コロナウイルスであることが確認された。ヒトからヒトに感染する性質を有し、その致死率は約10%であり、有効な治療法も予防法もない。近年ではSARSコロナウイルスとは異なるものの性質が類似する新規コロナウイルスによる呼吸器感染症、中東呼吸器症候群（Middle East respiratory syndrome, MERS）がサウジアラビア等の中近東で流行していることが明らかにされている⁵⁾。MERSの致死率も極めて高く、有効な治療法や予防法はない。

2011年に中国の研究者らによりブニヤウイルス科に分類される新規ウイルスによるマダニ媒介性ウイルス感染症、severe fever with thrombocytopenia syndrome（SFTS、重症熱性血小板減少症候群）の流行が報告された⁶⁾。2013年にはSFTSが日本でも流行していることが明らかにされた⁷⁾。日本におけるSFTSの致死率は約30%である。

そして、1976年に初めてその存在がアフリカ中央部で明らかにされたエボラウイルス病が、2013年12月から2015年5月の時点まで、ギニア、リベリア、シエラレオネ等の国々で流行し26,000人を超える患者が発生し、11,000人を超える患者が死亡した⁸⁾。エボラウイルス病流行が確認されたことのない地域で、かつてない大きな規模でエボラウイルス病が流行している。

これらの感染症の特徴をまとめると、全ての病原体は動物由来ウイルスであること、極めて高い致死率の感染症を引き起こすこと、衛生環境が十分であれば基本的にはヒトからヒトへの感染リスクは低く、世界的規模での流行は起こりづらいこと、現時点では特異的な治療法や予防法がないことが挙げられる。

研究者らは長い歴史の中で多くの感染症対策研究を実施してきた。そして、いくつかの感染症については有効で安全なワクチンが開発され、中には根絶されたもの（痘瘡）もある。有効なワクチンが広く用いられるようになったことから、麻疹、風疹、流行性耳下腺炎（ムンプス）等のウイルス性疾患は流行しなくなりつつある。ポリオは日本では流行していない。AIDS、肝炎の治療においても基礎的研究から応用研究により治療が可能な感染症になりつつある。

エボラウイルス等による高病原性病原体による感染症は自然界に存在する感染症であり、上記の感染症について対策が講じられてきたのと同様に対策が求められる。今回の西アフリカにおけるエボラウイルス病流行に際しては、米国や英国でも輸入感染事例として患者が発生した。日本に存在しないからといって、私たちは安心してはいられない。自然界に存在し、私たち人間にとって脅威となる可能性のある感染症研究を行うことは、決して特別なことではない。麻疹、風疹等の原因ウイルスの研究からエボラウイルス等に関する研究は、一連のものと言えなくもない。明らかな違いは、病原体から研究者をいかに守るか、病原体を施設外に漏らさない、そして、病原体の厳重な管理、これらの事項がBSLに応じて異なった対応が求められることである。

BSL-4施設で行われるべき研究

BSL-4施設においては、感染性のあるBSL-4病原体を用いた研究がなされる。その目的はBSL-4病原体による感染症の検査を実施し、そのための検査法を開発・整備し、治療・予防法を開発し、さらには基礎的研究を通じて病原性等の性質を明らかにすることである。

BSL-4病原体による感染症患者の治療等は指定医療機関でなされる。一口に診断といっても、その中には多種多様な作業が求められる。通常考えられる診断は当該患者の病気が例えばエボラウイルスによるのか否かを決定するための病原体診断である。その病原体診断に加えて、患者における病状の推移を調べるための診断（体内におけるウイルス量の推移、抗体反応の誘導、等）、感染性病原体の排出の有無、等々、細かな検査が求められる。その際、BSL-4病原体が含まれる蓋然性の高い血液や体液が取り扱われるのでBSL-4施設で検査がなされる必要がある。検査を担当する者としてそうあるべきであると考え、高度な検査診断には患者からウイルスを分離する作業が欠かせない。ウイルス分離検査により感染性ウイルスの患者からの排出状況を確認することが可能となり、分離されたウイルスの詳細な解析により、感染経路の推定や治療や予防法の開発に発展させることも可能となる。そのような作業があって初めて感染症対策が可能になる。ウイルス分離検査はウイルス学的検査において決して特別な作業ではなく、むしろ

必須の検査である。

BSL-4 施設稼働の必要性

私たちが直面する感染症流行に対して、科学的研究を通じて対策を講じてきたこれまでの歴史を鑑みると、BSL-4 病原体による感染症研究を行うことは特別なことではない。日本でも流行が確認された SFTS は、ヒトからヒトに感染する事例も報告され、その致死率は日本では 30% である⁹⁾。現時点では有効な治療法・予防法はない。SFTS の原因ウイルスである SFTS ウイルスは、感染研では BSL-3 病原体に指定されている。日本に流行する SFTS 研究は必要だが、日本では流行していない感染症の研究が日本で行わない、行えないという状況は好ましいことではない。BSL-4 病原体に関する研究が日本においても実施され、それが国際的にも貢献するようになれば、BSL-4 病原体による感染症対策だけでなく他の感染症対策に対してもより有効な対策を講じる能力を有することにつながると考えられる。

BSL-4 施設の稼働が現実のものとなり、診断・治療・予防法に関する研究やそれに関連する基礎研究が実施可能となることが求められる。それは、その必要性を理解し、研究・検査を担当しようとする研究者自身のためだけでなく、発生した患者や将来発生するであろう患者のためである。感染症流行予防や患者の予後の改善に貢献すること、そして、国内に留まらず国際的な貢献のためにもなる。患者数が少ないからといって感染症対策がおろそかにし、また、高病原体病原体の研究を海外の研究者や研究機関に依存するという姿勢・考えは望ましいものではない。

BSL-4 施設に関する日本の現況

1981 年感染研村山庁舎に HCL が建設されたが、地域住民の理解が得られない状況から、厚生労働省（旧厚生省）は BSL-4 病原体を取り扱う研究（実験）を延期する決定をした。それは現時点でも継続されている。1984 年に遺伝子組換え体の研究目的で理化学研究所に BSL-4 施設も建設されたが、これも BSL-4 施設として稼働されていない。そのため、現実的には日本には稼働されている BSL-4 施設は存在しない。つまり日本では BSL-4 病原体を使用する研究は実施できない。

日本人研究者の中には、海外の BSL-4 施設において BSL-4 病原体研究を実施してきた方々が比較的多くいる。感染研においても診断システムを開発して整備しているところであるが、それは海外の研究施設（米国 CDC、フランス INSER、中国 CDC 等）との協力があってこそ可能であった。また、BSL-4 病原体の治療ならびに予防のための基礎研究において、日本人研究者が海外研究機関の支援を得て、例えばエボラウイルスに関する研究、ニバウイルスに関する研究、アレナウイルスに関する研究を行い高い業

績をあげている。エボラワクチン開発においても大きな貢献がなされている¹⁰⁾。これらの研究はすべて日本人研究者の地道な努力と海外の BSL-4 施設に働く研究者の協力があってこそ行われてきた。研究の過程で作製された試料（組換えウイルス等）は日本で取り扱われることはできず、結果的に協力研究機関のものとなってしまっているのが実情である。知的財産について大きな損失と言わざるを得ない。稼働している BSL-4 施設が存在しないことにより、感染症対策を任務とする研究者の育成、次世代の研究者の育成が困難な状況が続いている。これは最も危惧されるべき課題のひとつといえる。このような状況の中で、感染研は既存の HCL の BSL-4 施設としての稼働を目指している。

一方で大学関係者を中心にして、新たな BSL-4 施設の設置を目指す動きがある。2014 年に、国内で感染症研究を推進している 9 大学と 1 財団法人がコンソーシアムを形成し提案した、「高度安全実験（BSL-4）施設を中核とした感染症研究拠点の形成」計画がマスタープラン 2014 の重点大型研究計画として採択された。マスタープランとは日本学術会議が我が国で学術の発展に必要とされる「大型施設」を含む研究計画について、3 年ごとに策定している計画であり、過去には「スプリング 8」などの大型施設が採択され建設されている。上記の BSL-4 施設計画は、国内の感染症研究機関（北海道大学、東北大学、東京大学、東京医科歯科大学、慶応大学、大阪大学、神戸大学、九州大学、化学及血清療法研究所、長崎大学）が形成するコンソーシアムが日本国内に新たに建設する BSL-4 施設を運営して国内で BSL-4 病原体の研究と人材育成を推進する計画である。コンソーシアムでは新たな BSL-4 施設建設の第一候補地に長崎市を推薦して現在、各方面との調整が進行中である。

日本における BSL-4 施設のあり方

感染症対策と科学的研究は表裏一体のものである。検査担当者は BSL-4 施設において普段からその中での作業に精通し、さらに、BSL-4 病原体の特徴や性質を熟知しておくことが必要である。検査のためだけの BSL-4 施設稼働は、その存在意義において十分なものとは言えず、やはり BSL-4 病原体に関する基礎研究・応用研究が実施できる環境を整備していく必要がある。公衆衛生、感染症対策に責任を有する機関のひとつである感染研や大学等の教育研究機関は、BSL-4 施設稼働に貢献する必要があると言わざるを得ない。その稼働には国の果たす役割は大きい。

日本の学術界での BSL-4 施設に関する考え方

2006 - 2008 年度において内閣府科学技術振興調整費「BSL-4 施設を必要とする新興感染症対策」に関する調査研究が実施されている。筆者は当該研究班の研究分担者の一人である。その報告書では「BSL-4 施設は国内に必要な

施設であり新たな BSL-4 施設を用いた基礎研究が推進されるべきである。」という提言がなされている。また、2011 年には日本細菌学会、日本熱帯医学会、日本ワクチン学会、日本バイオセーフティ学会、日本感染症学会、日本ウイルス学会が共同して文部科学大臣に対して BSL-4 施設の設置推進に関する要望書が提出されている。さらに 2014 年には日本学術会議が「我が国のバイオセーフティレベル 4 (BSL-4) 施設の必要性について」と題する提言がなされ、その中で BSL-4 施設の必要性、理由、稼働の条件等が詳細に記述されている¹¹⁾。学術界においては日本でも BSL-4 施設稼働が必要であり、それは感染症対策や研究推進だけでなく、感染症対策に貢献するための人材育成の重要性が強調されている。

おわりに

BSL-4 施設稼働においては、地域住民による理解を得ることが重要である。地域住民への丁寧でしかも分かりやすく BSL-4 施設や病原体の特徴、そして、必要性和リスク等を説明することで、理解を得る努力を継続することが担当者に求められる。本稿では、筆者らは BSL-4 施設の必要性を認識し、稼働が必要と考えるその立場で、日本で稼働する BSL-4 施設が存在していない現状を踏まえて、感染症対策、感染症研究のあり方における問題点と今後の BSL-4 関連感染症研究のあり方を考察した。

2014 年から 15 年に西アフリカで発生したエボラウイルス病の大規模流行、新興感染症の出現など、現在進行形で致死率の高い感染症が発生し続けている。地域住民、行政における担当者、そして、研究者や各学会などの機関としっかりと話し合いを行い、できるだけ早期に施設稼働・建設がなされることが大切であると考えている。

尚、本稿に記載されている内容については、筆者らが所属する機関の意見を代表するものではなく、あくまで筆者らの個人的な意見に基づいたものであることを表明する。

引用文献

- 1) World Health Organization. Laboratory Biosafety Manual, Third Edition (http://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/WHO_CDS_CSR_LYO_2004_11/en/)
- 2) 国立感染症研究所. 国立感染症研究所病原体等安全取扱規定 (http://www0.nih.go.jp/niid/Biosafety/kanrikitei3/Kanrikitei3_1006.pdf)
- 3) Chua KB, Goh KJ, Wong KT, Kamarulzaman A, Tan

- PS, Ksiazek TG, Zaki SR, Paul G, Lam SK, Tan CT. Fatal encephalitis due to Nipah virus among pig-farmers in Malaysia. *Lancet* 354: 1257-1259, 1999.
- 4) Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, Tong S, Urbani C, Comer JA, Lim W, Rollin PE, Dowell SF, Ling AE, Humphrey CD, Shieh WJ, Guarner J, Paddock CD, Rota P, Fields B, DeRisi J, Yang JY, Cox N, Hughes JM, LeDuc JW, Bellini WJ, Anderson LJ; SARS Working Group. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 348: 1953-1966, 2003.
- 5) Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA.. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 367:1814-1820, 2012.
- 6) Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, Liu Y, Li JD, Sun YL, Zhang L, Zhang QF, Popov VL, Li C, Qu J, Li Q, Zhang YP, Hai R, Wu W, Wang Q, Zhan FX, Wang XJ, Kan B, Wang SW, Wan KL, Jing HQ, Lu JX, Yin WW, Zhou H, Guan XH, Liu JF, Bi ZQ, Liu GH, Ren J, Wang H, Zhao Z, Song JD, He JR, Wan T, Zhang JS, Fu XP, Sun LN, Dong XP, Feng ZJ, Yang WZ, Hong T, Zhang Y, Walker DH, Wang Y, Li DX.. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. *N Engl J Med* 364:1523-1532, 2011.
- 7) 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, Omatsumu 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* 209 (6):816-827, 2014.
- 8) World Health Organization. Ebola Situation Report – 6 May 2015. (<http://apps.who.int/ebola/en/current-situation/ebola-situation-report-6-may-2015>)
- 9) 国立感染症研究所. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS). (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/id/2238-disease-based/sa/sfts/3143-sfts.html>)
- 10) Marzi A, Halfmann P, Hill-Batorski L, Feldmann F, Shupert WL, Neumann G, Feldmann H, Kawaoka Y. Vaccines. An Ebola whole-virus vaccine is protective in nonhuman primates. *Science*. 2015 Apr 24;348(6233):439-42.
- 11) 日本学術会議. 提言 わが国のバイオセーフティレベル 4 (BSL-4) 施設の必要性について

Preparedness for ebolavirus disease outbreak in Japan: Necessity of Biosafety level-4 facility

Masayuki SAIJO¹⁾, Kouichi MORITA²⁾

1 : Department of Virology 1, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan

2 : Department of Virology, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University

Although a globe box-type highly contained laboratory with the internationally-recognized biosafety level-4 standards has been constructed in the Murayama Annex, the National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan (NIID) in 1981, the laboratory has never been operated as BSL-4 laboratory since its construction. Furthermore, there are no other BSL-4 laboratories in operation in Japan. The evidence indicates that infectious BSL-4 pathogens such as Ebola and Marburg viruses cannot be manipulated in Japan, making it impossible to study the BSL-4 pathogens using the infectious viruses.

A large-scale outbreak of ebolavirus disease (EVD) has occurred in the western Africa such as Guinea, Sierra Leone, and Liberia. Furthermore, the highly pathogenic pathogens' infectious diseases outbreaks such as SARS, Nipah encephalitis, Middle East respiratory syndrome (MERS) have emerged in the world.

However, BSL-4 laboratories are not present in Japan, making it difficult to study these pathogens and infectious diseases. Because these emerging virus infections are caused by the zoonotic pathogens, the eradication and the elimination of these infectious diseases are impossible. We need to develop the diagnostics, therapeutics, and preventive measures based on the studies of the highly pathogenic pathogens more in detail using the infectious microbes. Therefore, BSL-4 in operation in Japan is required to minimize the risk of and combat these emerging highly pathogenic pathogens' infectious diseases.

7. エボラ出血熱に対する臨床的対応

加藤 康幸

国立国際医療研究センター国際感染症センター国際感染症対策室

エボラ出血熱 (EVD) 対策において、医療機関は患者を速やかに診断し、治療することで市中における感染伝播を抑制する役割を担っている。今回の西アフリカにおける流行に関連して、日本国内でも疑似症患者が報告されたが、いずれも実験室診断で EVD は否定された。患者との接触歴を認めない場合は、EVD の蓋然性は一般に低い。発症してから消化器症状を呈する時期になると感染性が高くなり、極期は第 7-10 病日である。欧米では 25 名を超える EVD の患者に治療が行われた。西アフリカより致死率は低いことから、輸液、人工呼吸、血液浄化療法などの支持療法の重要性が明らかとなってきた。実験的治療薬の有効性は現時点ではっきりしない。医療従事者の感染防止は重要であり、個人防護具や曝露後処置などにおいて、指針が整備されつつある。日本国内において、感染症指定医療機関の数は増加しているが、各機関の役割や患者移送について今後再検討が必要と考える。

はじめに

2013 年末に始まった西アフリカにおける過去最大のエボラ出血熱 (EVD) の流行により、欧米においても 25 名を超える EVD 患者の治療が行われることになった¹⁾。スペインや米国では、西アフリカと同様に医療従事者の二次感染事例が発生したことは記憶に新しい^{2,3)}。患者発生のないわが国も例外ではなく、1999 年に感染症法が施行されてから初めて、一類感染症の疑似症患者に対して感染症指定医療機関への入院勧告を含む一連の行政対応が行われることとなった⁴⁾。本稿では、日本を含めた先進国における EVD の患者 (疑い例を含む) が発生した場合の医療機関での対応について、記載することとする。

1. エボラ出血熱対策における医療機関の役割

EVD の流行制圧策は、西アフリカにおいても、日本国

内でも基本的な考え方は同じである。すなわち、1) 速やかに患者を診断し隔離すること、2) 接触者を監視下に置き健康観察を行うこと、3) 遺体を安全かつ尊厳をもって埋葬すること、4) 社会啓発を行い、国民の適切な予防行動を促すこと、などである⁵⁾。この大きな流行制圧策の中において医療機関は、1) の役割を担うことになる。

感染症法の前文に、「感染症の患者等の人権を尊重しつつ、これらの者に対する良質かつ適切な医療の提供が求められている」という記載がある⁶⁾。医療機関は、しばしば EVD の感染拡大の場ともなるため、後述するような施設内感染、特に医療従事者の職業感染防止に細心の注意を払う必要がある⁷⁾。

2. 海外旅行者における散発例の診断

先進国において EVD 患者の発生する状況として、実験室内感染、海外旅行者の感染、生物テロが想定されるが、最も起きやすいと考えられるのは常在地のサハラ以南アフリカで感染した旅行者が、国内に持ち込む事例である。

①海外旅行者におけるウイルス性出血熱の診断

2000 年～2013 年にかけて、欧米において、少なくとも 12 例のウイルス性出血熱 (VHF) の患者発生が報告されている (表 1)^{8,9,10)}。すべて常在地で感染した旅行者による輸入事例である。現在の EVD 流行地と重なる西アフリカで感染したラッサ熱の症例が全体の 50% を占めている。海外旅行者にマラリアが年間数万例発生しているのと比較

連絡先

〒162-8655
東京都新宿区戸山 1-21-1
国立国際医療研究センター国際感染症センター
国際感染症対策室
TEL: 03-3202-7181 (代表)
FAX: 03-3207-1038
E-mail: ykato@hosp.ncgm.go.jp

表1 先進国におけるウイルス性出血熱の発生状況 (2000-2013年)

発生年月	発生国	感染国	疾患名	患者
2000年1月	ドイツ	ガーナ他	ラッサ熱	23歳女性
2000年3月	英国	シエラレオネ	ラッサ熱	50歳男性
2000年3月	ドイツ	ナイジェリア	ラッサ熱	57歳男性
2000年6月	オランダ	シエラレオネ	ラッサ熱	48歳男性
2004年8月	米国	シエラレオネ	ラッサ熱	38歳男性
2006年7月	ドイツ	シエラレオネ	ラッサ熱	70歳男性
2008年1月	米国	ウガンダ	マールブルグ病	公表なし
2008年7月	オランダ	ウガンダ	マールブルグ病	40歳女性
2009年1月	英国	ナイジェリア	ラッサ熱	66歳男性
2009年2月	英国	マリ	ラッサ熱	20代男性
2010年1月	米国	リベリア	ラッサ熱	47歳男性
2012年10月	英国	アフガニスタン	クリミア・コンゴ出血熱	38歳男性

すると、VHFの発生はきわめてまれな事象と考えられる。VHFの症状はとくに病初期において非特異的であることから、患者の検体から病原体や抗体を検出することが必須である¹¹⁾。稀少疾患であり、実験室診断を行える施設が国内1カ所(国立感染症研究所村山支所)に限られることから、検査前に蓋然性の高い患者を篩い分ける必要がある。厚生労働科学研究班による診断アルゴリズムによれば、詳細な渡航歴や曝露歴を聴取して、VHFの蓋然性が高い患者を選別し、マラリアなどの罹患し易い感染症を除外しながら、慎重に診断を進めていくことが推奨されている(図1)¹²⁾。サハラ以南アフリカ、特に西・中央部アフリカにおけるマラリア罹患率の高さは特筆すべきものがある^{13,14)}。実際、国立国際医療研究センターにおいても2014年6月から9月までに西アフリカのEVD流行地から日本に入国あるいは帰国した旅行者に4例の熱帯熱マラリアを診断している¹⁵⁾。他の医療機関においても2014年にリベリアから帰国した熱帯熱マラリアの症例が報告されている¹⁶⁾。

②国内で発生したエボラ出血熱疑似症患者

厚生労働省は西アフリカにおけるEVDの流行拡大を受けて、2014年10月21日付で自治体に対して、西アフリカのEVD流行地から入国して発熱がある患者をEVDの疑似症患者として、特定または第一種感染症指定医療機関に入院勧告を行うよう通知を発出した¹⁷⁾。患者の指定医療機関までの移送は最寄りの保健所によって行われる。なお、11月24日付の通知では、EVD患者と接触歴がある場合を除いて、発熱を38℃以上と限定した症例定義に修正され、2015年5月現在も適用されている¹⁸⁾。この通知を受けて、これまでに7例の疑似症患者が東京、大阪、福岡から報告されたが、すべて実験室診断の結果、EVDは否定された(表2)¹⁹⁾。なお、欧米で西アフリカから入国あるいは帰国後に発症したEVD患者は2015年5月現在、4

例のみである(米国2例、英国1例、イタリア1例)。すべての症例においてEVD患者との接触が認められており、うち3例は医療支援者であった。流行地への渡航歴と高熱を認めても、患者との接触歴がない場合にはEVDの蓋然性は高くないことが証明されたとも言える。

3. エボラ出血熱患者に対する医療

慎重に診断を進めていく上で、EVDの臨床像を把握しておくことは、大変重要である。今回の西アフリカにおける流行を通じて、EVDの疫学や臨床像について新たな知見が集まりつつある。

①エボラ出血熱の臨床像

潜伏期は約10日間、最長21日間と考えられる²⁰⁾。約7日間続く高熱に加えて、第1病週後半から嘔吐、下痢、腹痛といった消化器症状が出現する患者が多い(図2)。この時期に生じやすい脱水によるショックや代謝性アシドーシス、電解質異常による不整脈が死因の一つとなっている可能性がある²¹⁾。咽頭痛、嚥下痛、吃逆も比較的多い症状である。体幹を中心に生じる発疹(紅斑性丘疹)は黒色人種では目立たないが、先進国で治療を受けた医療支援者ではしばしば認められている。感染動物実験から敗血症の病態を呈することが判明しており、急性尿細管壊死による急性腎障害、血管透過性亢進による肺水腫、播種性血管内凝固症候群による出血傾向が認められる^{22,23)}。しかし、出血症状を示す患者は、これまでの報告と同様に全体の15%程度に留まると考えられる。

発症後数日以内に隔離された症例では二次感染はほとんど生じず、消化器症状が目立つ時期になると感染性が高くなると考えられる。第7-10病日が極期で血中ウイルス量は 10^8 コピー/mlを超えることもある。アフリカにおいて致死率は40-70%であるが、先進国で治療を受けた場合は

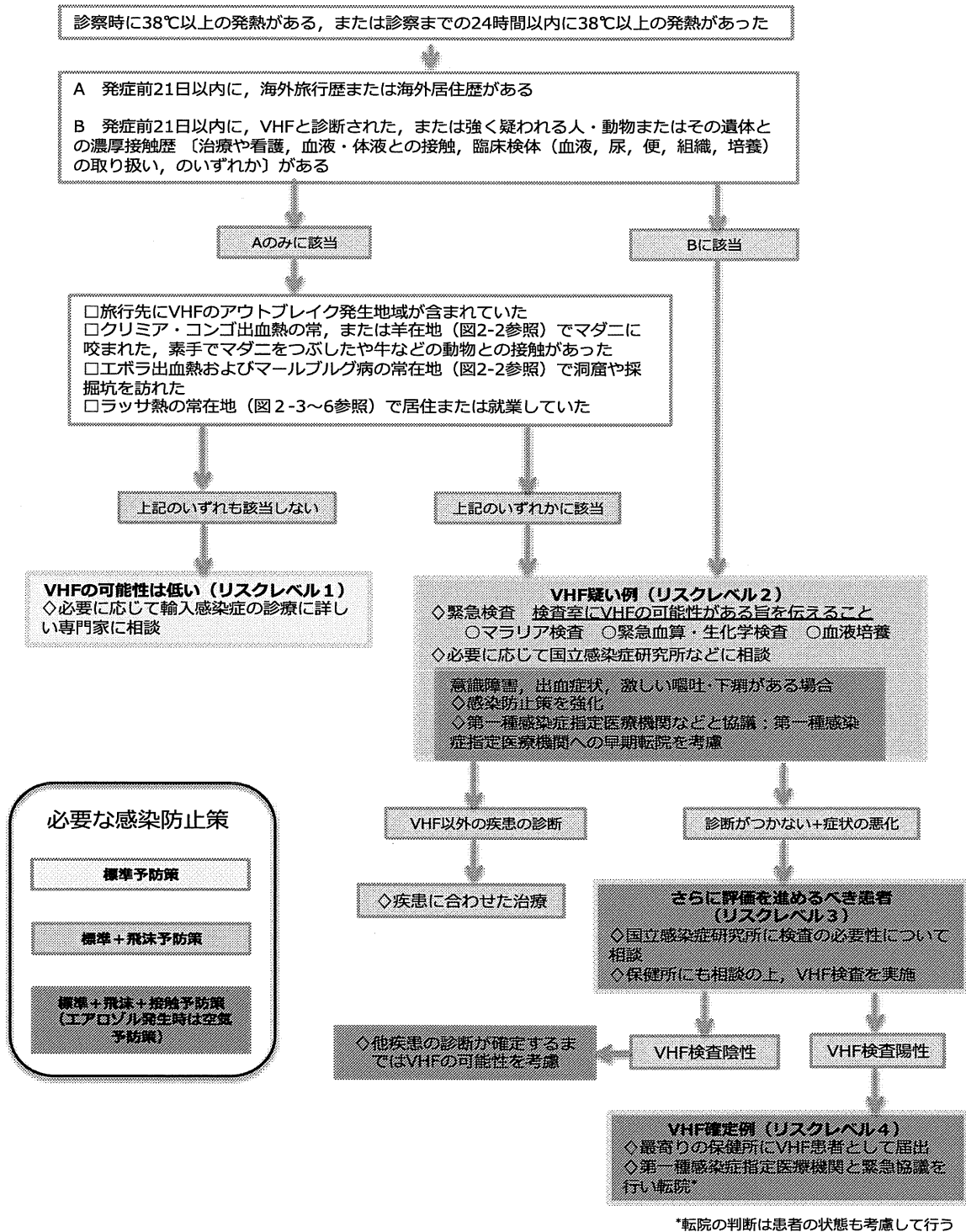


図1 VHFの診断アルゴリズム

20%程度であり, 後述する支持療法の重要性が示唆される^{24,25)}. また, 高齢者では予後が悪いことも知られている.

ウイルス血症は病極期を過ぎて, 抗体が産生されると速やかに消失するが, ウイルスは精巣や眼房水といった免疫特権臓器に一定期間潜伏することがある^{26,27)}. 回復後にブドウ膜炎を発症したり, 倦怠感, 関節痛が持続する症例

について, post-Ebola syndromeと総称されるが, 詳しい病態はわかっていない^{28,29)}. 性交渉による男性から女性への感染が疑われる症例が報告されており, 精液中のウイルス排泄期間について, 男性回復者の調査が行われている³⁰⁾. 通常は, 解熱後にPCR法で血液中に病原体遺伝子を検出しないことを退院基準にする場合が多い. 日本国内では,

表2 日本国内におけるエボラ出血熱疑似症患者の報告 (2014.10.21-2015.5.31)

発生日	年齢・性別	渡航地	最終診断名
10月27日	40代男性	西アフリカ	不明
11月7日	60代男性	リベリア	急性咽頭炎
11月7日	20代女性	ギニア	熱帯熱マラリア
12月29日	30代男性	シエラレオネ	急性副鼻腔炎
1月18日	70代女性	シエラレオネ	インフルエンザ
3月16日	40代女性	リベリア	マラリア
5月18日	40代男性	ギニア	不明

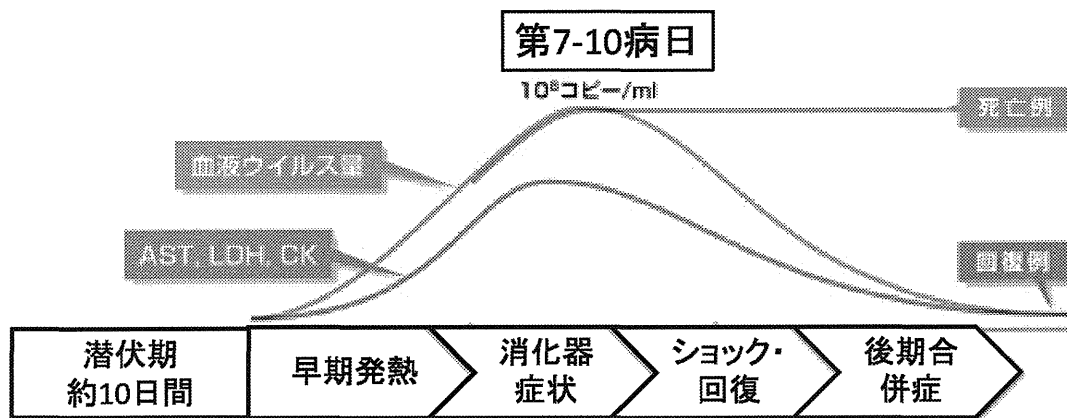


図2 エボラ出血熱の臨床経過

急性期症状消失後、48時間以上の間隔を置いた2回の検査において、血液、精液からウイルスが分離されないことが病原体消失確認の基準と定められている³¹⁾。

②欧米における医療

2015年5月現在、欧米で治療を受けたEVD患者は25名を超えている。その多くは、現地で発症した支援者のうち、最善の医療を受けるため搬送された患者である。EVDを含めたVHFの患者に対する医療体制は、先進各国においても違いが認められる。欧州では、専用の高度隔離病室 (high-level isolation unit) を国内に数カ所設置してきた国が多い³²⁾。陸路や空路による患者搬送体制と併せて、適正な数と配置が検討されてきた。一方、米国は、BSL-4実験室の隣に同様の病室 (bio-containment patient care unit) を実験室内感染に備えて設置してきた³³⁾。これらの施設は現在、西アフリカで感染した支援者の診療に利用され、人工呼吸管理や血液浄化療法などの支持療法が積極的に行われるようになってきている (表3)³⁴⁻³⁸⁾。後述するようにこれらの医療行為は医療従事者の感染リスクを増大させるため、感染防止策を十分に図った状況で実施される必要がある。

③実験的治療薬

世界保健機関は致死率の高いEVDの患者に実験的治療薬を投与することは倫理的に許容されるという見解を公表した³⁹⁾。表3に示したように欧米で治療を受けた症例にもこれらの薬剤が投与されているが、その効果は不明である。

日本においては、特定感染症指定医療機関 (国立国際医療研究センター病院、成田赤十字病院、りんくう総合医療センター) において、患者が発生した場合にファビピラビル (新型および再興インフルエンザに対して条件付き承認済み) の評価を行う臨床研究が立ち上がっている。なお、生命を脅かす疾患の患者に例外的に未承認薬へのアクセスを可能とする、コンパッショネート使用制度はわが国では整備されておらず、今後の課題と考えられる⁴⁰⁾。

④日本における医療体制と課題

2015年4月現在、全国に3の特定感染症指定医療機関、46の第一種感染症指定医療機関 (計95床) が整備されている。EVDは一类感染症に指定されており、患者に対して、これらの感染症指定医療機関に入院勧告が行われることになっている。前室、陰圧換気、排水の消毒などの施設基準が定められている (図3)⁴¹⁾。施設面に比べて、各指定医療機関には、感染症内科などの窓口となる診療科が存在し