

抗ウイルス薬・ワクチン

研究分担者 西條 政幸 国立感染症研究所ウイルス第一部

研究要旨 2018年4月からコンゴ民主共和国(DRC)の2地点(Nord Kive州とIturi州)で発生したエボラウイルス病(EVD)の流行は、2020年3月現在も国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態に指定されている。試験的抗ウイルス薬による治療を実施するための、Monitored Emergency Use of Unregistered Interventions (MEURI) と呼ばれる専門家会議がWHOを中心に立ち上げられている。MEURIによるステートメントでは、5つの試験的治療薬(ZMapp, remdesivir (GS-5734), REGN-EB3, mAb114, そして, favipiravir)を用いることの可能性に言及されているが、実際にはfavipiravirを除く治療薬の効果を調べる研究が実施された。その結果、REGN3470-EBまたはmAb114による治療効果がremdesivirまたはZMappによる治療効果よりも高いという結論が得られた。2014年から2015年にかけて西アフリカで発生した大規模なEVDの流行と同じ様相の流行がDRCで発生した。今後もウイルス性出血熱の疫学に注視するとともに、抗ウイルス薬の開発状況をフォローする必要がある。その情報を日本で患者が発生した場合に備えた体制整備に応用することが重要と考えられる。また、2019年12月に中国武漢で発生した新規ウイルス(SARS-CoV-2)による感染症(COVID-19)の特徴と抗ウイルス薬治療法について文献を調べ、本研究班で作成した「新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き(第1版)」の抗ウイルス薬の項を担当した。

A. 研究目的

2018年にコンゴ民主共和国(Democratic Republic of the Congo, DRC)において、独立する二つのエボラウイルス病(ebolavirus disease, EVD)の流行が発生した。2018年の第1次流行は2018年4月から6月にかけて、北西部のIboko州とBikoro州で発生し、第2次流行は北東部のNord Kive州とIturi州で発生した。第2次流行は2018年8月頃から発生し、2020年3月の時点でも続いている。第2次流行は、2014年から2016年にかけて西アフリカで発生した大規模流行と同じ特徴を有する。今年度は、DRCで発生しているEVD流行時に実施された抗ウイルス薬による治療効果に関する報告をまとめた。

また、2019年12月に中国武漢で発生した新規ウイルス(SARS-CoV-2)による感染症(COVID-19)の特徴と抗ウイルス薬治療法につ

いて文献を調べ、本研究班で作成した「COVID-19の診療の手引き(第一版)」の抗ウイルス薬の項を担当して作成した。

B. 研究方法

DRCで発生中のEVD流行の解析

WHOが発表している2018-2020年のEVD situation reports等を参照し、DRCにおける流行の特徴を解析した。

EVD治療法の評価

2018年-2020年にDRCで発生したEVD流行時に実施された抗ウイルス薬による治療法の効果に関する論文等を精査した。

(倫理面への配慮)

特に倫理的に配慮する事項はない。

C. 研究結果

DRC で発生中の EVD 流行の解析

2018-2020 年の EVD 第 2 次流行は北東部の Nord Kive 州と Ituri 州で発生した (図 1)。この流行は 2018 年 8 月頃から発生し、2020 年 3 月時点でもその流行は続いている。2019 年 3 月から 9 月の患者報告数は最も高くなり (ピーク時には週に約 120 人の患者が報告された)、2019 年 10 月から 2020 年 1 月までは、週に 10 人程度の患者が発生する状況となった。2020 年 2 月以降では、ほとんど患者は報告されていないが、2020 年 3 月にも患者が報告された。2020 年 3 月 31 日現在、3,453 人の患者が報告され、そのうち 2,273 人が死亡した。単純に計算すると致死率は 66%となる (図 2)。

EVD 治療法の評価

WHO が EVD 流行に対応する抗ウイルス薬等による対応を検討するだけの組織、Monitored Emergency Use of Unregistered Interventions (MEURI) を立ち上げ

(<http://www.who.int/ethics/publications/infectious-disease-outbreaks/en/>)、MEURI が発表したステートメント

(<https://www.who.int/ebola/drc-2018/notes-for-the-record-meuri-ebola.pdf?ua=1>) では 5 つの試験的治療薬を用いることの可能性に言及している。

本流行では、静注製剤としての ZMapp, remdesivir (GS-5734)、REGN-EB3、mAb114 による治療効果が調べられ、favipiravir については調べられなかった。ZMapp の治療効果は期待されていたものの、その効果は認められず、remdesivir についても同様であった。REGN-EB3、mAb114 に治療効果が認められるとする成績が発表された (N Engl J Med 2019;381:2293-2303)。

D. 考察

2018 年 8 月から DRC 北東部で発生した EVD の流行は発生から約 2 年が経過しても続いている。2014 年に西アフリカで大規模な流行 (累積患者数は約 28,000 人、死亡者数は約 12,000 人) が発生したが、この DRC における流行も患者数の高低

においては差があるものの、流行様相はまったく同じと考えることができる。EVD は発見されたのが 1976 年に DRC と南スーダンで発生した致死率の高い奇病の流行の時であり、既に 44 年が経過した。最近明らかにされたことは、条件が整うと EVD の流行は大規模化、長期化してしまうリスクがあるということである。

EVD に対する特異的な治療法開発、ワクチン開発研究、特に患者に投与してその効果を調べる研究が急速な速さで進められている。そして、今回の報告によると、REGN-EB3、mAb114 に治療効果は ZMapp や remdesivir より高いことが明らかにされた。Favipiravir の EVD に対する治療効果は、今回の流行時には調べられていないが、その効果が期待される (Clin Infect Dis 2016;63:1288-1294)。さらなる研究が期待される。

2019 年 12 月に中国武漢を源に発生したと考えられる新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) が、中国国内 (特に武漢市)、近隣諸国、そして、現在では全世界に広がっている。これも EVD のように致死率が高く、動物由来ウイルスによる感染症で、病原体の SARS-CoV-2 は重症急性呼吸器症候群 (SARS) の病原体 SARS-coronavirus

(SARS-CoV) や中東呼吸器症候群 (MERS) の病原体 MERS-coronavirus (MERS-CoV) に比較するとより容易にヒトからヒトに感染する。新規ウイルス (SARS-CoV-2) による感染症 (COVID-19) の特徴と抗ウイルス薬治療法について文献を調べ、本研究班で作成した「新型コロナウイルス感染症 COVID-19 の診療の手引き (第一版)」の抗ウイルス薬の項を担当した。抗 EVD 薬として開発された remdesivir や EVD に効果が期待される favipiravir の有効性が示唆されている。

E. 結論

2018 年 8 月から DRC 北東部で発生した EVD の流行は発生から 20 ヶ月が経過しても続いている。2020 年 4 月 26 日現在、3461 人の患者が報告され、そのうち 2279 人が死亡した。単純に計算すると致死率は 66%となる。この流行の推移や新たな EVD 流行、日本の感染症法において分類される

その他の一類感染症の流行の発生動向を見守る必要がある。試験的抗ウイルス薬による治療を実施するフレームが立ち上げられている。流行地での治療経験や研究についてもフォローしていくことが、日本国内で一類感染症発生時の備えに必要と考えられた。本研究班でも COVID-19 感染症に対する感染症対策、治療法に関する知見を集積して、厚生労働行政に貢献することが期待される。

F. 健康危険情報

総括報告書にまとめて記載

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ 西條政幸. SFTS, クリミア・コンゴ出血熱. 最新医学 74:483-489, 2019
- ・ 西條政幸. 安田二郎, 平山謙二. BSL-4 施設の重要性と世界への貢献. 最新医学 74:453-463, 2019
- ・ 西條政幸. もしも, 国内でエボラウイルス病患者が発生したら? 臨床とウイルス 47:391-395, 2019

2. 学会発表

- ・ 西條政幸, 吉河智城. 海外で発生している希少感染症の診断と治療・予防法の開発. 第 67 回日本化学療法学会, 東京, 2019 年 (5 月)
- ・ 西條政幸. 輸入感染症の今. 日本小児科学会, 金沢, 2019 年 (5 月)
- ・ 西條政幸. 東京 2020 オリパラ等マスギャザリング開催に備えた輸入感染症対策. 第 24 回 SRL 感染症フォーラム, 東京, 2019 年 (12 月)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

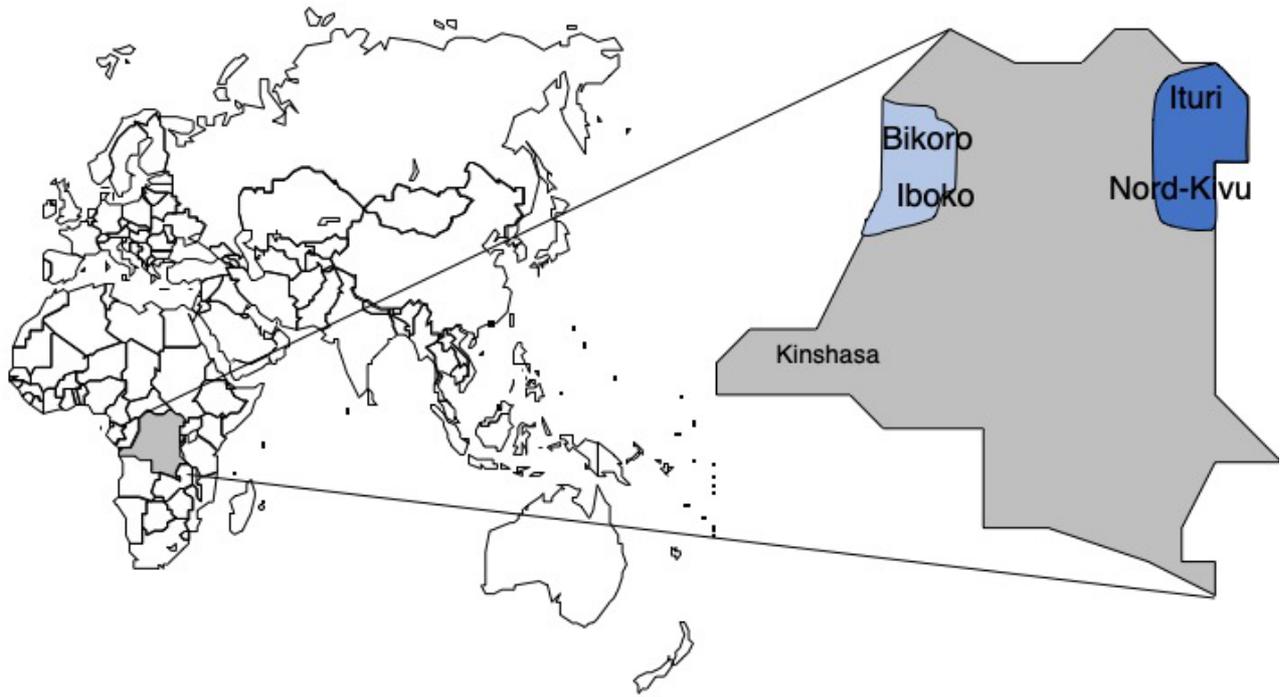


図1. 2018-2020年にDRCで発生したEVD流行地域。第1次流行はBikoro州とIboko州で発生し、第2次流行は北東部のNord-Kivu州およびIturi州で発生している。第2次流行は2020年3月現在も続いている。

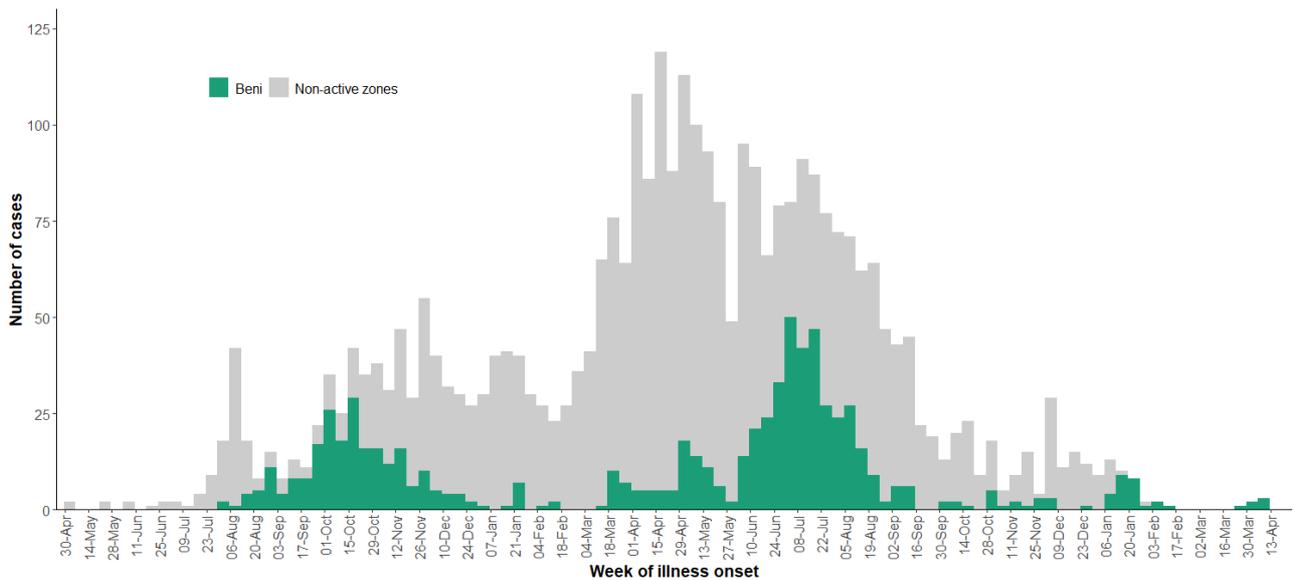


図2. 2018-2020年にDRCで発生したEVD流行における週数あたりの報告者数（WHO, Ebola virus disease）. WHOからの報告 (<https://www.who.int/emergencies/diseases/ebola/drc-2019/situation-reports>) から引用.