

# 世界における 新興・再興ウイルス感染症の流行状況

西條 政幸 国立感染症研究所ウイルス第一部 部長

2014～15年、西アフリカでかつてない大きな規模のエボラ出血熱（EHF、近年はEVDと呼ばれる）が流行した<sup>1)</sup>。もともとEVDは1976年にコンゴ民主共和国（旧ザイール）と南スーダン（旧スーダン）で発生した出血熱の流行時に患者から分離されたウイルスが新規ウイルス（エボラウイルス）であったことから、当時はいわゆる「新興ウイルス感染症」であった。最近、中東呼吸器症候群（MERS）<sup>2) 3) 4)</sup>、高病原性鳥インフルエンザウイルス感染症<sup>5) 6) 7)</sup> など、新規ウイルス感染症が世界各地で発生している。2011年には、ダニ媒介性新規ウイルス感染症「重症熱性血小板減少症候群（SFTS）」が中国で流行していることが報告され<sup>8)</sup>、後にそれが日本でも流行していることが明らかにされた<sup>9)</sup>。上記のような新規ウイルス感染症は「新興ウイルス感染症」と呼ばれる。

一方、それまで存在が知られていたウイルス感染症が非流行地で（大規模）流行したり、流行地であってもより大きな規模で流行したりした場合を「再興ウイルス感染症」と呼ぶ。

MERSやSFTSは新興ウイルス感染症に、繰り返し発生しているEVD大規模流行は再興ウイルス感染症に分類される。

本稿では、新興・再興ウイルス感染症の最近の発生状況について解説する。

## EHF

ebola hemorrhagic fever  
エボラ出血熱

## EVD

ebola virus disease  
エボラウイルス病

## MERS

middle east respiratory  
syndrome  
中東呼吸器症候群

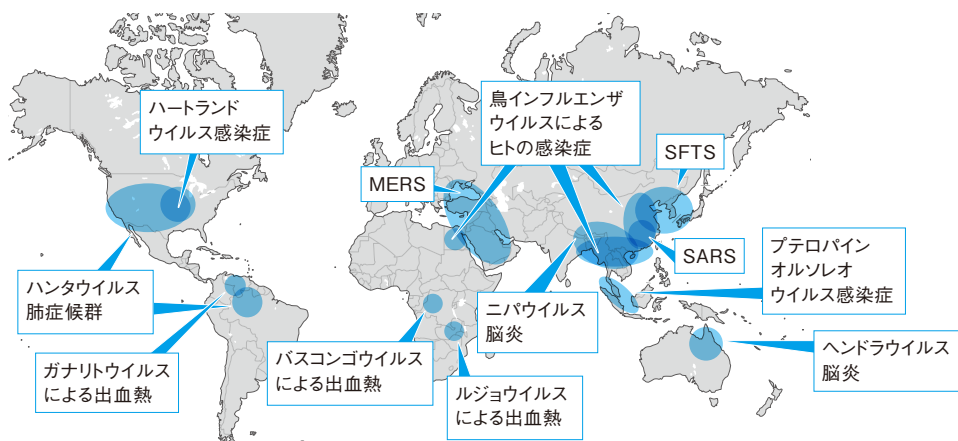
## SFTS

severe fever with  
thrombocytopenia  
syndrome  
重症熱性血小板減少症候群

## 過去30年間に確認された新興ウイルス感染症

各新興ウイルス感染症の詳細は各論に記述されているので、本稿ではその全体像やその特徴について解説する（図1、表1）。

【図1】最近確認された世界各地で発生している主な新興ウイルス感染症



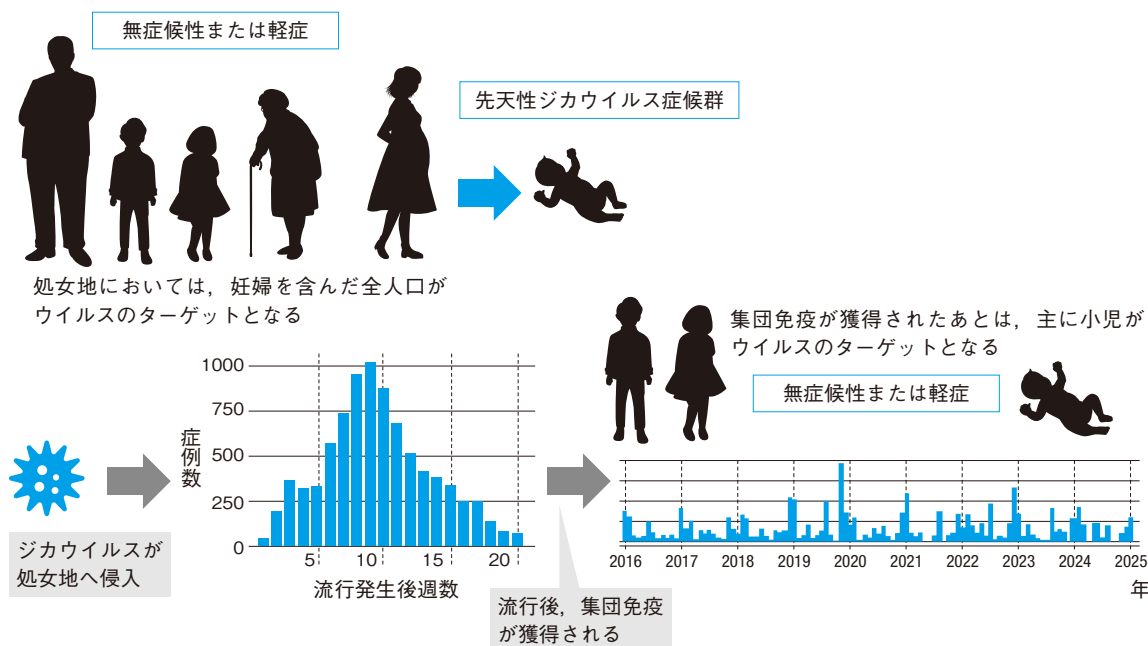
## 古くからあるウイルスが処女地にもたらされ 母子感染を起こす(処女地では新興感染)

前述のジカウイルスが中南米で猛威を奮った理由の1つに、この地においてジカウイルスは初顔合わせの病原体であり、人口全体に感受性があったため妊婦もそのターゲットとなったことがあげられる。

どの病原体でも処女地において猛威を奮うことは、以前から知られている。たとえば、季節性インフルエンザが未開の地に初めてもたらされた際に、パンデミックなみの罹患率と死亡率を示す。2002年にマダガスカルの奥地にインフルエンザA(H3N2)がもちこまれた際、人口750人のうち67%が罹患し、2%もの患者が死亡している<sup>9)</sup>。それから、麻疹は蔓延しているところでは子どもが感染し、比較的軽症ですむことが多い疾患であるが、処女地においては全人口(つまりハイリスク者である成人を多く含む)が罹患するため高い死亡率を示し、1850年代ハワイにもちこまれた際には人口の1/5が死亡し、1875年にフィジー諸島にもちこまれた際には患者の1/3が死亡したと伝えられる。

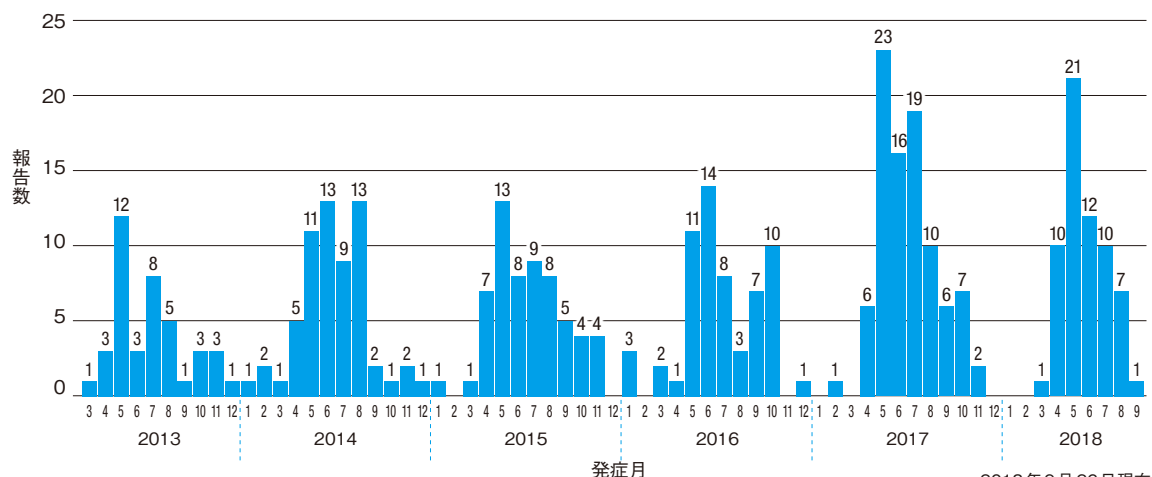
ジカウイルスが初めて中南米にもたらされた際にも、妊婦を含む全年齢層が患者となってしまったため、このウイルスが獲得した(?)胎児毒性が顕性化した可能性がある。いったんその地域に集団免疫がついてしまえば、患者の多くは新たに生まれて来る感受性者(小児)が中心となり、妊婦が感染して先天性ジカウイルス症候群児が生まれるリスクは低下するはずである(図2)。

【図2】ウイルス感染症学の動態



ウイルスが処女地に侵入すると、全人口が感受性集団であるため妊婦を含むすべての人口に感染が及び流行する。その結果、集団免疫が獲得されると流行は下火となり、ウイルス感染は新たに生まれてきた感受性集団(小児)を主なターゲットとするようになる

【図1】日本におけるSFTS症例の流行曲線(n=373)



注：感染症法で届出対象となった2013年3月4日以前に確認された8例を除く

2018年9月26日現在

文献6)より引用

## 疫学

重症熱性血小板減少症候群（SFTS）は、日本を含む東アジアで流行している急性ウイルス感染症の1つである。

### ①東アジアにおける報告

2009年、中国においてSFTSが初めて報告され<sup>1)</sup>、日本においても山口県で海外渡航歴のない50歳代の女性がSFTSに罹患し、その後死亡したことが2013年に報告された<sup>2)</sup>。さらに同年、韓国からもSFTS患者が報告され、東アジアで流行していることが明らかとなった<sup>3)</sup>。

中国では、報告されるSFTS患者数は徐々に増加する傾向にあり、2016年10月までに約7,500人報告されている<sup>4)</sup>。湖北省、安徽省、河南省が接する大別山周辺地域や山東省などの丘陵地帯で患者が多く発生している。韓国では、2013年から2015年までの間に170人の患者が報告されており<sup>5)</sup>、韓国国内全土で患者が報告されているが、南部に多い傾向があり、九州と韓国本土の間に存在する済州島でも毎年患者が報告されている。

### ②日本における報告

日本では2018年9月26日までに381人の患者が報告され、うち64人が死亡している（致死率：16.8%）<sup>6)</sup>。

患者は春から秋にかけて増加し、冬に減少するという季節性がみられる（図1）。これは、この時期にマダニや自然界における宿主の活動が活発になることが影響していると考えられる。

地理的分布については、沖縄県から石川県までの西日本で患者が確認されており、主に中国・四国・九州地方で多くの患者が報告されている（図2）。また、患者は高齢者、とくに50歳代以上に多い。農業や山菜とり、狩猟など屋外で活

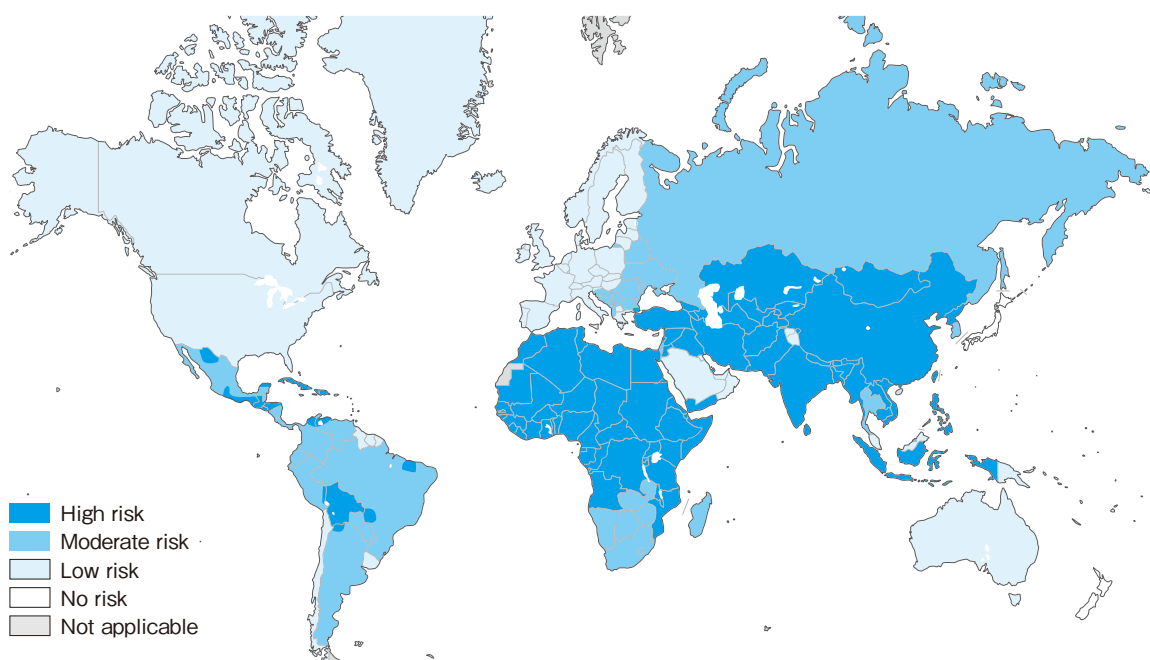
?????

#### SFTS

severe fever with  
thrombocytopenia  
syndrome

重症熱性血小板減少症候群

【図1】世界における狂犬病リスク地域(WHO)



[http://www.who.int/rabies/Global\\_distribution\\_risk\\_humans\\_contracting\\_rabies\\_2011.png?ua=1](http://www.who.int/rabies/Global_distribution_risk_humans_contracting_rabies_2011.png?ua=1) より

いて、蛍光抗体法によるウイルス抗原の検出が行われる。また、生検材料や唾液を用いたRT-PCR法によりウイルスゲノムを検出することもできる。血清や髄液ではウイルス抗体価が死亡直前まで上昇してこないで、抗体検査は診断にあまり役立たない。

## 治療のポイント：曝露後発症予防(PEP)により発症を抑える

発症した場合の死亡率はほぼ100%なので、感染の機会があった場合には、曝露後発症予防(PEP)により発症をおさえることが肝要である<sup>3)</sup>。

### ①曝露後発症予防(PEP)

傷口の十分な洗浄後、組織培養狂犬病ワクチンの接種を行う。現在、Vero細胞ワクチン(Verorab®, サノフィ社製)、鶏初代胎児細胞ワクチン(Rabipur®, GSK社製)、ヒト2倍体細胞ワクチン(HDCV, サノフィ社製)などが世界的に流通している。

旧来の動物脳組織由来のワクチンが利用されている途上国も一部にはあるが、免疫原性が低くかつ副作用の頻度も高いことから、WHOではその使用を禁止している。ちなみに日本では、化学及血清療法研究所(化血研)が製造している組織培養鶏初代胎児細胞ワクチンが使用可能である。

WHOが推奨する標準的な曝露後免疫のスケジュールは、最初の注射を0日として、以後3日、7日、14日、28日の計5回、1バイアル全量の組織培養ワクチンを三角筋内に筋注する。もしカテゴリーⅢ、すなわち大量のウイルス感染の疑いがある場合や、頭部に近い部位への咬傷の場合は後述の体重1kgあたり20単位

?????

PEP

post exposure prophylaxis  
曝露後発症予防

## 風疹の診断

### ①検査診断と届出

風疹は臨床症状をもって診断できるが、可能な限り検査診断を行うことが求められている<sup>3)</sup> (表1)。

検査としては血清中の風疹特異的IgMの検出が一般的である。特異的IgMは発症4日までに出現し、1～2週間でピークに達した後、発症後数カ月で陰性化する。発症3日目までは特異的IgMが十分に上昇せず、偽陰性となることがある。一方で、長期間(6カ月以上)にわたって低値で特異的IgMが持続する例が報告されており、低値陽性例の場合には必ずしも最近の感染を示すとは限らない。確実に血清診断を行うためには、急性期と回復期のペア血清を用いて風疹特異的IgG抗体価測定(もしくはHI抗体価測定)を行い、抗体陽転あるいはIgG抗体価2倍以上の上昇(HI抗体価の場合、4倍以上の上昇)を確認することが有効である。

風疹ウイルス遺伝子を検出するRT-PCR検査は、現在は管轄の保健所と相談のうえ、感染対策の必要性に応じて実施されているが、今後、風疹排除計画の進展に従い、RT-PCR検査が強化される可能性がある。発症から早い時期ほど検出率が高く、7日目程度まで検出されることから、特異的IgM検査との組み合わせでより確実な検査診断が可能となる。

風疹は感染症法に基づく全数把握疾患であり、診断した医師は最寄りの保健所に届出を行う必要がある。届出の手順を示した「医師による風しん・先天性風しん症候群届出ガイドライン」<sup>7)</sup>が作成されている。また、学校保健安全法では第2種の学校感染症に定められており、発疹が消失するまで出席停止となる。

### ②妊婦の診断

妊婦の風疹罹患の的確な診断は、児の先天性風疹症候群発症のリスクを評価するうえで非常に重要である。前述のとおり、妊婦の風疹罹患が必ずしも児の先天

表1 ● 風疹および先天性風疹症候群の検査法

| 検査法         | 風疹                                                                                                                     | 先天性風疹症候群                                                                                                                    | 備考                                                                                 |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 特異的IgM測定    | <ul style="list-style-type: none"> <li>発症後4～28日が適する</li> <li>発症後0～3日目までは偽陰性となることがある</li> <li>長期間低値で持続する例がある</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>血清、臍帯血を使用</li> <li>出生後～半年までが適する(出生後1年まで)</li> </ul>                                  |                                                                                    |
| 特異的IgG測定    | <ul style="list-style-type: none"> <li>急性期と回復期のペア血清で陽転あるいは抗体価2倍以上の上昇で確定</li> </ul>                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>継続的に採取した血清(例:1カ月ごと)を使用</li> <li>期待される抗体価低下率(月あたり1/2)が認められず持続する</li> </ul>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>キットによっては本目的に使用できない<sup>9)</sup></li> </ul>  |
| 風疹HI抗体測定    | <ul style="list-style-type: none"> <li>急性期と回復期のペア血清で陽転あるいは抗体価4倍以上(2管以上)の上昇で確定</li> </ul>                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>継続的に採取した血清(例:1カ月ごと)を使用</li> <li>期待される抗体価低下率(月あたり1/2)が認められず持続する</li> </ul>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>IgGだけでなく、IgM等も合わせた総合的な力価として測定される</li> </ul> |
| 風疹ウイルス遺伝子検出 | <ul style="list-style-type: none"> <li>咽頭拭い液、血液、尿を検体とする</li> </ul>                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>咽頭拭い液、唾液、尿、血液、(胎盤、臍帯血)を検体とする</li> </ul>                                              |                                                                                    |
| 風疹ウイルス分離    | <ul style="list-style-type: none"> <li>発症後1週間までが適する</li> </ul>                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>出生後～半年までが適する(1年を超えて検出される場合もある)</li> <li>CRS児のウイルス排出のフォローアップ<sup>11)</sup></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>実施可能か最寄りの保健所に相談する</li> </ul>                |

# 医療（臓器移植，輸血）関連 動物由来ウイルス感染症

伊藤（高山）睦代 国立感染症研究所ウイルス第一部第三室 室長

臓器移植後の主な死因としては，移植臓器不全，悪性腫瘍，移植外臓器不全等があげられるが，最も多いのは感染症である<sup>1)</sup>。ウイルス感染症としてはEBウイルス感染症，サイトメガロウイルス感染症，C型肝炎ウイルス（HCV）感染症，B型肝炎ウイルス（HBV）感染症，アデノウイルス感染症，RSウイルス感染症等が問題となっている<sup>1)2)</sup>。また，輸血においては過去にヒト免疫不全ウイルス（HIV）やC型肝炎ウイルス等の感染事故も起きている。

これらヒト-ヒト感染が主な感染ルートである感染症以外にも，臓器移植や輸血によって感染する動物由来ウイルス感染症が存在する<sup>3)4)</sup>。これらの感染症の発生確率は非常にまれであるが，高い致死率を示すものが多い。日本においては現在のところ発生がないが，グローバル化により危険性は高まっている。本稿では，これらの感染症について概説する。

## EBウイルス

Epstein-Barr virus

## HCV

hepatitis C virus  
C型肝炎ウイルス

## HBV

hepatitis B virus  
B型肝炎ウイルス

## RSウイルス

respiratory syncytial virus

## HIV

human immunodeficiency virus  
ヒト免疫不全ウイルス

## ウエストナイルウイルス感染症

- ①**特徴的な症状**：フラビウイルス科のウエストナイルウイルスによって引き起こされる。約80%の感染者は無症状であるが，顕性の場合，発熱，頭痛，悪心といった風邪のような症状を示す。1%以下のヒトで髄膜炎，脳炎および弛緩性麻痺が現れる。
- ②**流行地**：アフリカ，西アジア，中東，ヨーロッパ，北米
- ③**日本での発生** 2005年に米国からの輸入例1例が報告されている。
- ④**感染源**：蚊（感染環：蚊—鳥）
- ⑤**ヒト-ヒトの感染リスク**：輸血，臓器移植，母子感染（経胎盤，母乳）
- ⑥**ワクチン**：なし
- ⑦**輸血および臓器移植による感染事例**：ウエストナイルウイルスはウイルス血症を起こすが，このとき本人には自覚症状がないことがあり，輸血や臓器移植による感染が起こる一因となっている。米国では2002年に輸血による感染が強く疑われる事例が23件報告されている<sup>5)</sup>。ウエストナイルウイルスによる臓器移植事例について表1に示した。約半数の事例では，ドナーが事故等によって外傷を負い，その治療に使用された輸血中に含まれていたウイルスに間接的に感染している。臓器移植のレシピエントは免疫抑制剤の投与を受けているため，通常の感染に比べ重症化しやすいと考えられている<sup>6)</sup>。
- ⑧**診断・治療のポイント**：ドナーの流行地への渡航歴，発熱，脳炎等の症状の有無がポイントとなる。レシピエントの発熱，頭痛，脳炎等の症状を確認する。診断はIgM抗体の検出および遺伝子診断を行う。



# ウイルス性出血熱(エボラウイルス病を含む)に対するワクチン開発状況

渡辺 俊平 岡山理科大学獣医学部獣医学科微生物講座 准教授

2013年から2016年にかけて、エボラウイルス病(EVD)の流行が西アフリカ諸国(ギニア, リベリア, シエラレオネ)で発生し、28,646人の患者が報告された<sup>1)</sup>。1976年の旧ザイール(コンゴ民主共和国=DRC)での最初の流行から現在まで約30回の発生が報告されているが、西アフリカでの流行を除けば、流行地域は中央アフリカ諸国に局限していた。また1回の流行による患者数は最大でも425名(2000年ウガンダ)であった。したがって、西アフリカに流行が突如出現し、きわめて大きな広がりを見せたことは世界にとって驚きであった(p.141参照)。

西アフリカ3カ国以外にも少数ながら患者は報告され、先進国(イタリア1例, スペイン1例, イギリス1例, 米国2例)の医療従事者が西アフリカから帰国後に発症したことは大きく報道された。とくに米国では、患者を治療した医療従事者が二次感染によって2名発症し、先進国にとってもEVDが身近な脅威としてとらえられた瞬間であった。

日本では、帰国後または入国後にEVDを疑われた9症例が発生して、国立感染症研究所においてウイルス学的検査が実施された。すべて陰性の結果であったが、EVDの流行は日本にとっても“対岸の火事”ではない。診断, 治療, 医療従事者の安全対策, 研究について総合的かつ現実的な準備や整備が必要である。ヒトや物流が急速にグローバル化した現代では、EVDだけでなく、あらゆるウイルス性出血熱(VHF)について“来たるべきとき”に備える必要がある。

一方でエボラウイルスに対しては種々の組換えワクチンや治療薬がこれまでに研究開発されてきているものの、西アフリカの流行時にはどれも未承認薬であった。EVDを含むVHFに対するワクチンや治療薬の開発が、これまで積極的に開発されてこなかったのは以下の理由によると考える。

- ①患者数が少ないために薬剤開発による経済的メリットが少ない。
- ②ウイルスが高い病原性を持つために、扱うことのできる施設(BSL4施設)が限られている。
- ③高い病原性のため、弱毒化ウイルスを生ワクチンとして使用するのが難しい。
- ④組換え蛋白質を用いた組換えワクチンの開発が研究レベルでは多く報告されているが、安全性の観点から実用化は現実的でないと歴史的に考えられてきた。
- ⑤HIV感染者の多いアフリカ地域でのワクチン使用を想定すると、副作用にとりわけ注意を要する。

以上のような理由から、研究レベルで開発されたワクチン・治療薬が実際に承認薬として実用化されてこなかった。そのため、西アフリカでのEVDの流行時には、医療従事者や感染者に対して未承認薬が緊急的に使用されることとなった。

?????

**EVD**  
ebola virus disease  
エボラウイルス病

?????

**VHF**  
viral hemorrhagic fever  
ウイルス性出血熱