

話題の感染症

中東呼吸器症候群 (MERS) コロナウイルス感染症

Middle East respiratory syndrome coronavirus

まつ やま しゅう とく
 松 山 州 徳
 Shutoku MATSUYAMA

はじめに

2012年9月にサウジアラビアで、中東呼吸器症候群コロナウイルス (MERS-CoV) が発見されてから1年5カ月が経過した。186人で感染が確認され、そのうち81人が死亡している。中東地域以外ではヨーロッパ (英国、フランス、ドイツ、イタリア) およびチュニジアで認められたが、いずれの感染者も中東地域へ渡航居住歴のある者、もしくはその接触者であった (図1)。症例の年齢は2歳から94歳と幅広いが、特に50歳前後で感染者が多く、60歳以上で死亡率が高い。このウイルスに対抗するための特別な治療薬やワクチンは無く、発症した人は集中治療室で対症的な治療を受けることになる。感染者の症状は軽症から重症のものまで多様であるが、多くの症例が入院の必要な重症肺炎を呈していた。下痢を伴うことが多く、腎不全や播種性血管内凝固症候群 (DIC) などの合併例も見られた。また、重症化した症例の多くが併存症 (糖尿病、がん、慢性の心・肺・腎疾患など) を持っていたこともわかっ

ている。一方、検査結果がMERS陽性であるにもかかわらず、無症状の人も報告されている。

I. MERS-CoV 感染者発生の特徴

発生の特徴は、アラビア半島全体のそれぞれの都市で散発的に肺炎患者が見つかることである。特定の地域で病気が流行しているわけではない。今のところ病気を伝播させている物が何であるのかは明確にはわかっていない。さまざまな動物の抗体保有率を調べた調査では、90%以上のヒトコブラクダで血液中にMERS-CoVを中和する抗体が多く含まれ、さらに数頭からMERS遺伝子も検出されており、感染源である可能性が指摘されている (後述)。また、コウモリからの検体にMERS-CoVと同じ遺伝子配列が見つかったことから、元々のウイルスはコウモリに由来することが予想されている。ヒトからヒトへの感染も見られるが、家族や病院での濃厚接触による感染のみである。院内感染の例では、1人から7人に感染したことがわかっているが、市中においては肺炎患者から肺炎患者を連続的に生じさせるよ



感染者が治療のために搬送された国

イギリス：カタールから搬送
 ドイツ：カタールから搬送

旅行者が中東から感染して帰国

イギリス (2人)：サウジアラビア帰国者から家族2人に感染
 フランス (1人)：UAE帰国者から病院での同室患者1人に感染
 イタリア (2人)：ヨルダン帰国者から2歳の子供と同僚に感染
 チュニジア (3人)：カタールおよびサウジアラビア帰国者から2人の三十代家族に感染

感染者発生国

ヨルダン (4人)
 クウェート (1人)
 サウジアラビア (148人)
 カタール (9人)
 アラブ首長国連邦UAE (15人)
 オマーン (2人)

図1 MERS 感染者発生地域

うな、持続的なヒト-ヒト感染は起こっておらず、今のところ地域流行に留まっているといえる。一方でウイルスが検出されたにもかかわらず全く症状を示さない人もいるため、不顕性感染でヒトの間に蔓延している可能性が指摘されている。

サウジアラビアで検査体制が確立した2013年4月から、ひと月に20人前後の感染者が見つかり続けたが、2014年に入って1月と2月の感染者は数人程度である。報道については、ウイルスが発見された当時と、サウジアラビアで病院内感染が起こった時、さらにイギリス、フランス、イタリアで感染者が見つかった時には頻繁であったが、最近ではほとんど報道されなくなった。感染のリスクが下がったわけではないのに報道されなくなった理由は、この病原体の性質がわかってきたことにある。①感染源と思われる動物がわかってきたこと、②人から人への感染が季節性インフルエンザや鼻風邪コロナウイルスと比べて弱く、人から人への持続的な感染は見られないこと、③重症化する感染者は糖尿病、がん、慢性の心・肺・腎疾患などを患っている場合がほとんどであり、感染のリスクのある人を予想することができること、つまり、病原体の正体が徐々にわかってきたことと、爆発的な感染拡大が無さそうであることがわかってきたため、関心が薄れたと思われる。しかし、サウジアラビアへ旅行する人が感染する可能性は排除できない。ウイルスが感染してから発症するまでの潜伏期間は2～15日と考えられているため、サウジアラビアで感染した人が症状を示す前に日本に入国してしまう可能性は十分考えられる。厚生労働省はこのウイルスの日本への侵入に備えて、地方衛生研究所と検疫に検査キットを配布し、患者の早期発見と病原体の封じ込めのための体制を整えている。

II. 知的財産権の問題

今回の MERS-CoV をめぐっては、政治的な問題も起こっている。このウイルスの分離に成功したのは、サウジアラビアのジェッダ市、Dr. Soliman Fakeeh 病院の Ali Mohamed Zaki である。最初は病原体が不明であったので、オランダのエラスマス・メディカル・センターの Ron Fouchier にウイルスを送り、検査を依頼している。Fouchier は Zaki に

コロナウイルスの検査を提案し、コロナウイルスが検出された。その後の遺伝子配列の解析はオランダで行われ、特許が取得されている。世界の研究機関へのウイルスの配布もオランダで行われている。ここで問題になるのが、ウイルスの知的財産権についてである。サウジアラビアの保健大臣は、サウジアラビアで分離されたウイルスがオランダで管理されていることに不満を表している。この問題は H5N1 インフルエンザをめぐるインドネシアが提起した問題の再来である。欧米諸国は途上国から入手したウイルス資源でワクチンや医薬品を開発するが、それらによる利益を途上国に還元しないことに対する不満である。Zaki は科学者としては最良の方法をとったわけであるが、結果として問題が起こり、また一連の騒動がイスラム教の大巡礼の時期と重なったこともあって、サウジアラビア保健大臣の怒りを買うことになってしまった。ウイルス分離の論文は *New England Journal of Medicine* に掲載され¹⁾、今や Zaki は有名人であるが、サウジアラビアの病院を解雇され、現在は彼の故郷のエジプトの病院に勤務している。

III. SARS と MERS、同じところ、違うところ

そもそも、ヒトに感染するコロナウイルスとして4種類が存在し、5歳頃までにほとんどすべての人に感染することが知られている。鼻風邪あるいは上気道炎を引き起こすだけの普通の風邪であるため、病原体が特定されることは稀であり、流行の実態も調べられていないのが現状である。しかし、2002年に中国広東省で発生した重症急性呼吸器症候群コロナウイルス (SARS-CoV) は世界中に拡大し、8,098人に感染し、774人が死亡したことから、われわれはコロナウイルスに対する認識を改めることとなった。10年前の SARS の記憶とコロナウイルスが本来持っている伝播性から、今回の MERS-CoV も非常に強い病原性のまま感染拡大することが懸念され、9月末の時点では中東でわずか2人の患者が見つかっただけでもかかわらず、世界中で大きく報道された。SARS と MERS は重症の肺炎を引き起こす点において似ている。心臓病や糖尿病の基礎疾患を持っている人で重症化することや、子供では軽症で

表1 ヒトに感染するコロナウイルスの特徴

	MERS(中東呼吸器症候群)	SARS(重症急性呼吸器症候群)	229E, OC43, NL63, HKU1(鼻風邪)
発生年	2012年～現在(2014年2月)	2002年～2003年	毎年
発生地域	アラビア半島全域	中国広東省	人類に蔓延している
死亡者/感染者	81/186(2014年2月21日)	774/8098	不明/70億人?
感染者の年齢	2～94歳、平均50.5歳	0-100歳、平均41.4歳	5歳以下
症状	重症:高熱、肺炎、腎炎、下痢	重症:高熱、肺炎、下痢	軽症:鼻風邪、上気道炎
重症者の特徴	糖尿病、心臓病、高齢者	糖尿病、心臓病、高齢者	通常は重症化しない
感染経路	咳、接触	咳、接触	咳、接触
伝播の特徴	不明(発生が散発的)	人から人への感染	人から人への感染
潜伏期間	2-15日	1-10日	数日(不明)
自然宿主	コウモリ、ヒトコブラクダ	キクガシラコウモリ	ヒト
ヒト-ヒト感染	1人→数人(濃厚接触のみ)	1人→十数人(不特定多数)	1人→多数(不明)

あることも同じである。また、それぞれのウイルスによく似たウイルスがコウモリから検出されることから、元々はコウモリのウイルスであったと考えられている点においても同じである。一方、病気の発生の頻度や伝播の様子は異なっている。SARSは一人の感染者から十数人に感染を広げるスーパースプレッダーを介して、持続的に人から人へ感染が広がったのに対し、MERSは時間をあけて別々の地域で散発的に患者が見つかる。人から人への感染も見られるが、家族や病院での濃厚接触による感染のみである。院内感染の例では、透析室において1人から7人に感染したことがわかっているが、市中においては肺炎患者から肺炎患者を連続的に生じさせるような感染は起こっておらず、今のところ地域流行に留まっているといえる(表1)。また、SARSの流行した期間は2002年の11月から翌年の7月頃であり、約半年の間に急速にピークを迎えて消えていったのに対し、MERSでは一年以上少数の感染者が見つかり続けていることから、これらウイルスの性質には相違のあることが推察できる。

IV. 感染源の仮説

このウイルスがどうやって伝播しているのかは長らく不明であったが、最近の研究報告から、ヒトコブラクダが感染源である可能性が浮上してきた。さまざまな動物の抗体保有率を調べた調査では、サウジアラビアの流行地域に生息するヒトコブラクダでは調べられた310検体のうち、MERS抗体陽性が280検体であり、90%の陽性率であった。また、サウジアラビアのコウモリから、ヒトに感染したMERS-CoVと類似の遺伝子配列が検出されている。コウ

モリを起源とし、ラクダに蔓延していて、時々ヒトに感染するのであれば、サウジアラビア全域で散発的に患者が発生することも理解できる。ヒトの鼻風邪コロナウイルスが人類のほとんどに感染することから考えると、MERS-CoVもラクダに風邪程度の症状しか示さず、集団の中で蔓延していることが想像できる。また初期にアラブ首長国連邦で感染した例では、感染者はラクダレースを見に行き呼吸器症状のあるヒトコブラクダに接触していることから、ラクダから咳や接触を介してヒトに感染した可能性がある。もし本当に感染源がラクダであるとすれば、ラクダとの接触を制限することにより、感染を抑えることができそうであるが、ラクダの集団ではウイルスが綿々と受け継がれていくはずであり、完全に病気を排除することは難しいと思われる。一方、感染者の大半は動物接触歴がなかったと言われている。感染者に接触した4人の子供の調査では、いずれもMERS陽性だったにもかかわらず無症状であったことから、気づかないうちに多くの健康な人に感染している可能性も指摘されている。糖尿病などの疾患を持つ人に感染した場合にだけ重症化し、氷山の一角として感染が発覚するのかもしれない。感染者の多発地域での一般人のMERS抗体保有率の調査では、全員がMERS-CoVに反応する抗体を持っていないことから、ヒトの集団で蔓延している証拠は得られていない。このウイルスの感染拡大の経路は未だに明らかではない。

V. 検査法

MERSの感染が疑われる患者は検体が採取され、病原体診断が行われる。検査法はリアルタイムRT-

PCR法によるウイルス遺伝子の検出である^{3,4)}。ウイルスゲノムのE蛋白質領域上流(upE)を標的としたもの、およびORF1a領域を対象としたもの、これらの2セットがPCR検査に利用されている。実用的にはupEセットは50～100コピー、ORF1aセットは500コピー程度のウイルス遺伝子を検出できる。わが国では、MERS-CoV検出を行うために厚生労働省より全国72カ所の地方衛生研究所と保健所、および羽田、関空の両検疫へupEセットを配布済みである。感染疑いの患者が発生した場合には、upEセットを用いた病原体遺伝子検出が行われる。陽性となった場合は、さらに国立感染症研究所にてupEセットおよびORF1aセットを用いた確定診断が行われる。

遺伝子検出に成功するか否かは、感染疑い患者からの検体採取方法に懸かっている。感染患者におけるウイルス動態を詳細に調べた報告によると、下部気道においては1,000,000コピー/mlに達するウイルスが存在している患者でも、口腔咽頭では5,000コピー/mlのウイルスしか存在していない。このような研究結果を受け、世界保健機関(WHO)による推奨では、下部気道からの検体採取を強く薦めている。具体的には喀痰、気管吸引物、気管支肺胞洗浄液などである。臨床所見や疫学情報からMERS-CoV感染が強く疑われるにもかかわらず、鼻咽頭検体が陰性であった場合、下部気道検体を用いた再検査が進められている。どうしても下部気道検体採取が困難な場合は、咽頭洗浄液を用いる、あるいは急性期、回復期のペア血清を用いた血清学的診断を行うなど、補足的な検査を合わせて行う事が推奨されている。

VI. 旅行者が注意すべきこと

ヒトコブラクダが感染源かもしれないことと、持続的なヒト-ヒト感染が起こっていないことから、日本でこの病気が流行する可能性は極めて低いと考えられる。日本人にとっては、今のところMERSよりもむしろインフルエンザや他の感染症のリスクの方が高いといえるので、それらと合わせて一般的な予防対策をとっていただきたい。一方、サウジアラビアに旅行する人は細心の注意を払う必要がある。①動物に近づかないこと、②咳をしている人に近づかないこと、③人混みを避けること、④生水、生ものを口にしないこと等、一般的な予防策をとることが大切である。また、自分が感染して帰国する可能性を考えて、前もって近くの保健所や病院の電話番号を控えておくことをお勧めする。情報に耳を傾け、不必要に不安を煽られないように、適切なリスクの判断に心がけていただきたい。

VII. ウイルス学的特徴

コロナウイルスはエンベロープをもつ直径60から220nmの楕円形または多形性のウイルスである(図2)。電子顕微鏡で観察すると、エンベロープ表面に王冠に似た突起を持つことから、ギリシャ語で王冠を意味する“corona”という名前がつけられた。この王冠の正体は、ロリポップ様構造を持つウイルス構造蛋白質のspike(S)蛋白質である。また、プラス鎖の1本鎖のRNAをゲノムに持ち、その大きさは27～32kbとRNAウイルスの中では最大サイズである。コロナウイルスは、ヒトはもとより、ウ

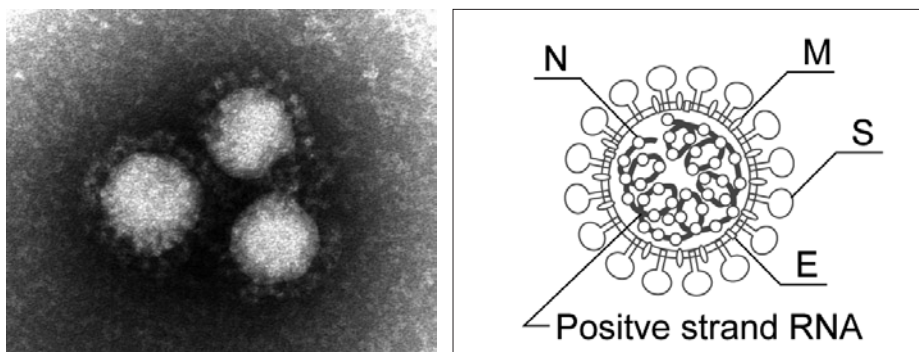


図2 MERS-CoVの電子顕微鏡写真(国立感染症研究所提供)と模式図

シ、ブタ、トリなどの家畜に加え、マウス、イヌ、ネコ、コウモリやその他、さまざまな動物種に、呼吸器疾患、消化器疾患など多様な病気を引き起こすことが知られている。

これまでに報告された MERS-CoV の全長配列は、いずれもゲノムサイズは 30.1kb であり、29.7kb の SARS-CoV とほぼ同等の長さを持つ²⁾。コロナウイルスはアルファ、ベータ、ガンマ、デルタのグループに分けられるが、MERS-CoV は SARS-CoV と同様のベータコロナウイルスに属し、さらにベータコロナウイルスの C グループに分類されている。MERS-CoV は ORF1a、1b、S、E、M、N のコロナウイルスに一般的な蛋白質のほか、S と E 蛋白質遺伝子の間に ORF3、ORF4a、4b、ORF5 の 4 つ、N 蛋白質遺伝子より 3' 側に ORF8 と合計 5 個のアクセサリ蛋白質を持つと考えられている。全長遺伝子配列解析の結果、新型コロナウイルスは 2 種のコウモリコロナウイルス、すなわちタケコウモリから検出された HKU-4、アブラコウモリから検出された HKU5 と遺伝子相同性が高いことが明らかとなった。MERS-CoV はこれらのコウモリコロナウイルスと RNA ポリメラーゼ配列において 90 - 92% のアミノ酸相同性を示すが、ウイルスの細胞侵入を担う S 蛋白質におけるアミノ酸相同性は 64 - 67% 程度であり、SARS-CoV と同様に、コウモリコロナウイルス間での遺伝子組換えによって誕生した可能性が示唆されている。SARS-CoV はミドリザル由来の Vero および VeroE6 細胞に感受性を示し、アンジオテンシン転換酵素 2 (ACE2) がウイルス受容体であることがわかっている。一方、MERS-CoV は SARS-CoV と同様に Vero 細胞に感受性を示すほか、アカゲザル由来の LLC-Mk2 細胞にも感受性を示す。ウイルス受容体は Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) であり、さまざまな細胞で発現が確認されている。

VIII. プロテアーゼ阻害剤による感染阻止の研究

今回の新型コロナウイルスの様な、いつ現れるかわからないような病原体に対して、アウトブレイクに先立ってワクチンや抗血清、あるいは抗ウイルス薬を開発することは、現実的ではない。われわれは最近明らかとなっているウイルスの細胞侵入機構の知識を応用し、既存の薬の中から、ウイルス増殖を抑える化合物を選び出し、抗ウイルス薬として転用するための可能性を探っている。

近年、呼吸器ウイルスは、宿主のプロテアーゼを使ってヒトに感染することがわかってきた。インフルエンザを活性化するプロテアーゼには、トリプシン、トリプターゼクララ、ミニプラスミン、HAT が報告され、またコロナウイルスでは、トリプシン、カテプシン、エラスターゼが報告されてきた。しかし、2006 年に Böttcher らにより肺上皮細胞に特異的に発現している膜型セリンプロテアーゼ「TMPRSS2」がインフルエンザウイルスを活性化することが報告されてからは、2008 年には九州大学の白銀らによりヒトメタニューモウイルスが、2010 年にはわれわれのグループにより SARS コロナウイルスが、2012 年にはヒトコロナウイルス NL63 が活性化されることが報告され、TMPRSS2 が呼吸器ウイルス活性化の主役因子であると考えられるようになってきた。もし TMPRSS2 の阻害剤を見つかることができれば、多くの呼吸器ウイルスの感染を阻止する薬になると考えられるので、われわれは阻害剤の検索を行い、セリンプロテアーゼ阻害剤の「カモスタット」が TMPRSS2 の活性を特異的に阻害し、SARS-CoV と MERS-CoV の細胞侵入を阻止することを培養細胞レベルで見出した (図 3)。カモスタット

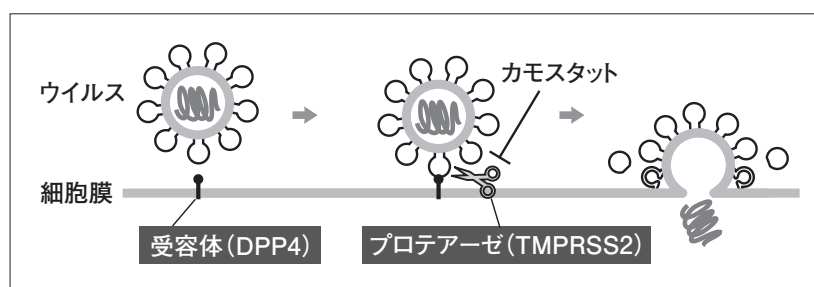


図 3 MERS-CoV の細胞侵入経路

トは、既に肺炎の治療のための飲み薬として処方されている。またわれわれは、コロナウイルスのみならず、インフルエンザ、メタニューモ等の広範の呼吸器ウイルスの増殖を抑える抗ウイルス薬として転用される可能性を提案し、基礎研究を重ねている。

おわりに

現在、日本でのこのウイルスの取り扱いは、バイオセーフティーレベル3 (BSL3) である。国立感染症研究所では、オランダのエラスマスメディカルセンターからこのウイルスを入手し、検査法の開発と基礎研究を行っている。われわれがBSL3 高度安全実験室で実際にこのウイルスを取り扱う時は、BSL3 専用の実験着を装着し、万が一にも自分たちに感染しないように細心の注意を払っている。このウイルスが今後どのように広がっていくのか、あるいは消えてしまうのか、今のところわからないが、

日本に侵入してくる時のことを想定して、検査体制を整備しておきたい。

文 献

- 1) 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.* 2012 Nov 8; **367** (19): 1814-20.
- 2) van Boheemen S, de Graaf M, Lauber C, et.al. Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans. *MBio.* 2012 Nov 20; **3**(6). pii : e00473-12.
- 3) Corman VM, Eckerle I, Bleicker T,et.al. Detection of a novel human coronavirus by real-time reverse-transcription polymerase chain reaction. *Euro Surveill.* 2012 Sep 27; **17**(39). doi : pii : 20285.
- 4) Corman VM, Müller MA, Costabel U, et.al. Assays for laboratory confirmation of novel human coronavirus (hCoV-EMC)infections. *Euro Surveill.* 2012 Dec 6 ; **17** (49). doi : pii : 20334.