

話題の感染症

ニパウイルス感染症の最新の知見

Nipah virus infection

か く よし ひろ
加 来 義 浩
Yoshihiro KAKU

要 旨

ニパウイルス感染症は、1990年代後半に出現した急性脳炎を主徴とする新興感染症である。これまでにマレー半島、バングラデシュで発生が報告されているが、日本国内での自然発生および、海外からの輸入症例は報告されていない。原因ウイルスはパラミクソウイルス科ヘニパウイルス属のニパウイルス (Nipah virus : NiV) である。NiV はオオコウモリを自然宿主としており、コウモリ類との無防備な接触を避けることが本症の予防の基本となる。近年、NiV のウイルス学的な研究が進展しており、今後、病原性発現機構の解明や予防・治療に向けた成果が期待されている。

はじめに

ニパウイルス感染症は、1998～99年にかけてマレーシア、シンガポールで初めて発生した、急性脳炎を主徴とする新興感染症である。マレーシアでは、この期間に265名の感染者、105名の死亡者(致死率40%)が報告された^{1, 2)}。NiV は、同時期にブタにも呼吸器感染症の大流行をもたらした、新たな「人獣共通感染症」の出現として公衆衛生・家畜衛生の両面で大きな脅威となった。

1999年5月以降、本症の発生報告はなかったが、バングラデシュにおいて2001年、2003年、2004年と発生が相次いだ。2004年1～2月の発生では23名の感染者、17名の死者、同年3～4月の

発生では34名の感染者、26名の死者が報告され、致死率はそれぞれ74%、76%であった³⁾。

マレー半島およびバングラデシュにおける発生には疫学的に異なる点があり、今後の発生予防策を検討するうえでも、またウイルス学的な研究を進めるうえでも、大いに注目されている。本稿では、両地域における発生状況の比較を行いつつ、NiV のウイルス学的な性質を概説し、現在進められている最新の研究状況について報告する。

I. 病原体⁴⁾

NiV はパラミクソウイルス科 (*Paramyxoviridae*) ヘニパウイルス属 (*Henipavirus*) に分類されている。現在、ヘニパウイルス属に属しているのはNiV の他、1994年オーストラリアで発見されたヘンドラウイルス (Hendra virus : HeV) のみである。HeV は、ウマおよびヒトに出血性肺炎(ヒト患者の一部では脳炎)を起こし、94年から現在までに、オーストラリアでヒト2名、ウマ16頭の死亡が確認されている。両ウイルスに特徴的な性質として、①エンベロープを有し、多様なウイルス粒子形態をとること、②ウイルス粒子表面に15～18nmの突起を伴う二重構造(“double-fringed”)が認められる、③細胞・動物種の宿主域が広いこと、などがあげられる。HeV と NiV のウイルス蛋白間では、遺伝子レベルで70.5～88.5%、アミノ酸レベルで67.6～92.1%の相同性がみられる。ELISA等の血清反応ならびに中和反応では、互いに若干の交差反応が認められている。

Ⅱ. 疫学的事項^{1~3)}

1998年9月からマレーシア北部で急性脳炎が流行し、99年3月までに同国の西部、南部、隣国シンガポールに被害が広がった。被害者の大半は養豚場、屠殺場の労働者であることから、当時流行していたブタの呼吸器感染症との関連が示唆された。死亡患者の髄液からはパラミクソウイルス様のウイルスが分離され、患者の出身村の名をとってニパウイルス (NiV) と命名された。このウイルスに対する抗体が、呼吸器症状を呈するブタからも高率に検出されたことから、NiVが本症の原因とされた。流行の終息後、伝播経路を明らかにするために大規模な野生動物の調査が行われた結果、オオコウモリがNiVの自然宿主であることが明らかになった。オオコウモリは「フルーツバット」の俗称で知られている、果実を主食とするコウモリ類である。これまでにオオコウモリの尿および食べ残した果実片からNiVが分離されている。マレー半島の発生では、まずオオコウモリからブタにウイルスが伝播し、呼吸器感染症の大流行をもたらし、ブタで増幅されたウイルスがヒトに伝播したと推測された(図1)。養豚労働者の中で脳炎が流行し始めた98年9月以降もブタ生体の全国的な流通が続けられたことにより、感染が全国に拡大したと考えられる。100万頭を越すブタの殺処分(全国のブタの約45%)、1,800カ所以上の養豚場の閉鎖(全国の養豚場の約48%)により、流行はようやく終息したが、同国の

養豚産業は壊滅的な打撃を受けた。医療関係者、ブタの屠殺に携わった軍関係者に患者が認められなかったことから、ヒト-ヒト間の感染は起こらないか、極めてまれであると考えられた。マレーシアではオオコウモリの居住地域である熱帯雨林を切り開き、多頭集約型の養豚地域を拡大したことにより、オオコウモリとブタとの接触機会を増やしたことが、種を越えた感染につながったと推測されている。発生養豚場周囲で採取されたイヌ、ネコ、ウマ、ヤギ、トリ、げっ歯類の血清に抗体が確認されているが、これらの動物もヒト同様、ブタを介して感染したと考えられている。

一方、バングラデシュの発生では、患者には児童も多く含まれていた。またマレーシアの例とは異なり、ブタを含む他の哺乳類には病気の流行が認められなかった。発生した村の周囲の家畜や野生動物を検査したところ、数種のオオコウモリに抗NiV抗体が見つかった³⁾。このため、NiVがオオコウモリ→ヒトあるいはヒト→ヒトに直接伝播した可能性が指摘された(図1)。患者の中には、夜明け前に木に登り、果実を採集して食べていた者が多かったことから、「夜中にオオコウモリが餌としたものと同じ果実を食べて、感染したのではないか」という仮説が立てられたが、感染経路については現在も調査が進行中であり、詳細な報告が待たれるところである。

Ⅲ. 臨床症状

マレー半島においても、バングラデシュにおいて

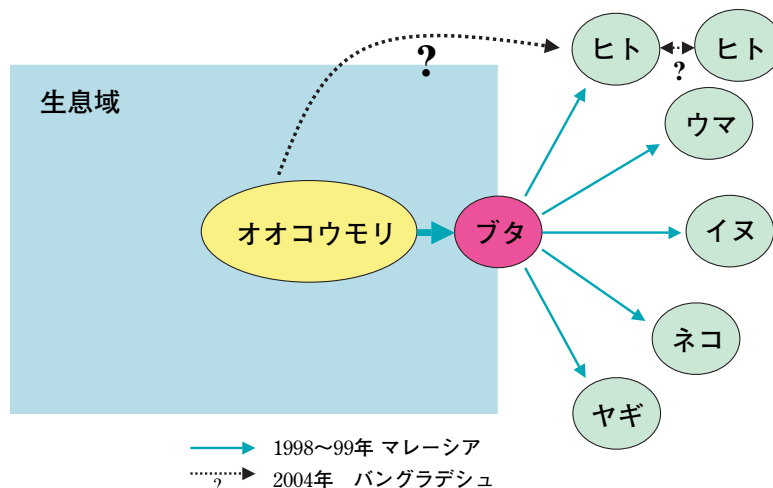


図1 ニパウイルスの感染環

も、患者には発熱および神経症状が共通に認められた。マレーシア・マラヤ大学医学センターにおける患者 94 名の症例報告 (表 1) によれば、主な臨床症状は発熱、頭痛、めまい、嘔吐、間代性痙攣に伴う疼痛などであり、入院前の発熱の持続期間は平均 3.5 日 (1 ~ 14 日) であった⁵⁾。55% の患者には、意識レベルの低下 (Glasgow Coma Scale のスコア 15 以下) が認められ、眼球回頭反射の消失、縮瞳、血圧の上昇や頻脈などがみられた。94 名の患者のうち、50 名は完全に回復したものの、30 名が死亡、14 名には神経学的な後遺症が残った (うち 5 名は植物状態)。意識レベルが正常に保たれていた患者は、すべて平均 14.1 日 (6 ~ 24 日) で回復したが、意識レベルが低下した患者においては、回復したのは 15% に過ぎなかった。また死亡患者に

表 1 マレーシア・マラヤ大学医学センターにおける症例報告

症状	患者数 (%) [総数 94 名]
発熱	91 (97)
頭痛	61 (65)
倦怠感	34 (36)
嘔吐	25 (27)
意識レベルの低下※	20 (21)
空咳	13 (14)
筋痛	11 (12)
局所的な神経症状	10 (11)
小脳異常	3 (3)
間代性痙攣	3 (3)
小脳異常 + 間代性痙攣	2 (2)
回旋性眼振	1 (1)
失語症	1 (1)

※ Glasgow Coma Scale のスコア 15 以下 (Goh *et al.*⁵⁾ Table 1 を改変)

表 2 2004 年のバングラデシュの流行における「ニパウイルス感染症患者」の認定基準について

被検者は以下の 3 群に分けられ、2) 可能性例および 3) 実験室確定例のみが「患者」と認定された。可能性例・疑い例については、採取された検体から抗ニパウイルス IgM 抗体が検出されなければ「非感染例」として再分類される。

1) 疑い例

- ① 発熱に加え、下記の神経症状※のうちいずれか一つ以上を呈するもの。
- ② 発熱に加え、嘔吐・呼吸器症状・頭痛のいずれかを呈し、かつ 2003 年 12 月 15 日以降に、可能性例または実験室確定例感染者と「肉体的な接触を持つ」「日常生活を共有する」「近傍に居住する」のいずれかに該当するもの。

2) 可能性例

発熱に加え、下記の神経症状※のうちいずれか一つ以上を呈し、かつ 2003 年 12 月 15 日以降に、実験室確定例感染者と同じ地区に居住していたもの。

3) 実験室確定例

2003 年 12 月 15 日以降に、抗ニパウイルス IgM 抗体が検出されたもの。

※神経症状：(2003 年 12 月 15 日以降の) 意識状態の変化、錯乱、痙攣、意識喪失、頸部の硬直、部分的な衰弱・麻痺 (WHO Weekly Epidemiological Record 79(17): 168-171, 2004³⁾ より)

おける、発症から死亡までは平均日数は 10.3 日 (5 ~ 29 日) であった。

一方、バングラデシュでは小児の発生も多く認められたが、マレーシアでの発生と同様、主徴は発熱および神経症状であった。同国における 2004 年の流行では、表 2 に示す患者認定基準が採用された³⁾。

IV. 病原診断⁶⁾

臨床症状のみでは、他のウイルス性脳炎との区別は難しいため、まず患者の本病発生地域への旅行歴および、当該地域におけるブタ・コウモリとの接触状況を確認する必要がある。

実験室診断においては、一般に血清中の抗体検出が行われる。一般検査と同様に採血・血清分離を行い、凍結保存をする。血清診断を確実にするためには、急性期、(可能であれば) 回復期に採取したベア血清があれば望ましい。一次スクリーニングとして酵素抗体法 (ELISA) を行い、確定診断には中和試験が用いられる。ELISA には偽陽性反応が出現することが予想されることから、ELISA で陽性反応を示す検体に対してはすべて中和試験を行う必要がある。NiV の取り扱い、NiV 感染症の発生国であるマレーシアなどを除いた諸外国では Biosafety level 4 (BSL4) の実験施設で行われている。わが国では BSL4 施設が稼動しておらず、現時点では生ウイルスを扱う中和試験を行うことができない。この他に核酸検出法としての RT-PCR (reverse transcriptase-polymerase chain reaction) 法やリアルタイム RT-PCR 法が可能である。

V. 治療⁵⁾

これまで特異的な治療法は見つかっておらず、現在のところ治療は対症療法にとどまっている。患者の半数は人工呼吸器を必要とし、急発作にはフェニトインを静注、血管炎に由来する血栓症にはアスピリンやペントフィキシリンが用いられた。また抗ウイルス剤リバビリンが経口投与、重篤患者には静注されたが、その有効性については現在も研究が進められている。

VI. 予防

現在のところワクチンは開発されておらず、感染動物との接触を避けることが唯一の予防策となっている。

ニパウイルスの自然宿主であるオオコウモリは、赤道を挟む熱～亜熱帯地域に広く分布している。マレーシアでは養豚地域の拡大に伴い、オオコウモリの生息域とヒト社会が接近したことが本症の発生をもたらしたとの指摘から、オオコウモリ生息地域と養豚地域とを適切に管理し、オオコウモリとブタの接触する機会を減らすことが予防につながると考えられた。同国では1999年以降、熱帯雨林や果樹園の近傍など、オオコウモリの生活領域に養豚場をつくることは制限され、養豚場内に果樹を植えないなどの指導がなされている^{1, 2)}。

一方、バングラデシュの流行では豚の関与が認められておらず、オオコウモリ（の食べた果実）→ヒト、ヒト→ヒト感染の可能性があることから、一般市民向けの衛生対策として、果物を食べる前にはよく洗い、皮を剥くか加熱すること、病人を看護した後はよく手を洗うことなどが勧められた³⁾。

これまで日本国内での自然発生および、海外からの輸入症例は報告されていない。本症は2003年11月の感染症法改正により、第4類感染症に指定すると同時に、すべてのコウモリ類を輸入禁止動物に指定した。コウモリ類はニパウイルスや上述のヘンドラウイルスの他、狂犬病ウイルスなどのリッサウイルス属の自然宿主としても知られている。本症のみならず、野生動物との無防備な接触を避けることが人獣共通感染症対策の基本である。

VII. 近年のニパウイルス研究の進展状況

ウイルス発見当初は、流行時の症例報告や疫学的解析、ウイルス学的性状の解明といった研究が主体であったが、近年は分子生物学的な手法を応用して、病原性発現機構の解明やワクチン開発を視野に入れた研究が複数報告されるようになった。

一般的に、宿主側の細胞がウイルスの感染を受けた場合、細胞側はさまざまな防御機能を発揮するが、その1つとして抗ウイルス作用を持つ「インターフェロン」の発現が知られている。一方、ウイルス側もこうした細胞の防御策に対抗するさまざまな戦略を進化させてきた。これまで、パラミクソウイルスにおいても「感染細胞のインターフェロンによる抗ウイルス作用」に拮抗する機構が複数報告されているが、ヘニパウイルスでは主にV蛋白が細胞内のシグナル蛋白STAT (Signal transducer and activator of transcription) 1/STAT 2に結合して、それらの核移行を阻害することで、抗ウイルス蛋白の産生を抑制していることが確認された⁷⁾。V蛋白上でSTAT結合領域も同定されたことから、同蛋白は治療法開発のターゲット分子として注目されている。

上述したように、ヘニパウイルスは細胞・動物種の宿主域が広いことで知られており、感染したヒト、ブタのさまざまな組織からウイルス抗原や遺伝子が検出されている。パラミクソウイルスではウイルス粒子表面に、2種類の糖蛋白質を発現しており、そのうちG蛋白は宿主側のウイルスレセプターと結合し、F蛋白は感染細胞を融合させる活性がある。パラミクソウイルスにおいて、これまで宿主域を決定する要因として知られているのは、主に1) 宿主細胞側のウイルスレセプターの分布、2) F蛋白を活性化し、細胞融合活性を獲得するメカニズムである。ヘニパウイルスのレセプターは、つい先ごろ候補蛋白としてhuman ephrin-B2が発見された⁸⁾。また最近、F蛋白の活性化について、既存のパラミクソウイルスとは異なるメカニズムが提唱された^{9, 10)}。これらの知見は、ヘニパウイルスの体内動態や病原性の発現機構の解明につながるものとして注目されている。

この他にも、NiVのF、G蛋白を組み込んだワク

シニアウイルスを接種したハムスターに、NiVの致死的な感染に対する免疫が確認され¹¹⁾、ワクチン開発につながる成果として期待されている。また、ゴールデンハムスターがヒトの急性脳炎の実験モデル動物として利用できることも報告されており¹²⁾、今後予防・治療に向けたウイルス学的な研究の進展はさらに加速すると思われる。

文 献

- 1) 岡部信彦, 森田公一: ニパウイルス (Nipah virus) によるアウトブレイク (マレーシア/1999年) ウイルス **50**: 27-33, 2000.
- 2) Chua, K. B.: Nipah virus outbreak in Malaysia. *Journal of Clinical Virology* **26**: 265-275, 2003 [review].
- 3) Nipah virus outbreak(s) in Bangladesh, January-April 2004 WHO Weekly Epidemiological Record **79**(17) p168-171.
- 4) Wang, L., et al.: Molecular biology of Hendra and Nipah viruses. *Microbes and Infection* **3**: 279-287, 2001 [review].
- 5) Goh, K. J., et al.: Clinical features of Nipah virus encephalitis among pig farmers in Malaysia. *N. Engl. J. Med.* **342**: 1229-1235, 2000.
- 6) Daniels, P., et al.: Laboratory diagnosis of Nipah and Hendra virus infections. *Microbes and Infection* **3**: 289-295, 2001.
- 7) Rodriguez, J. J., Horvath, C. M.: Host evasion by emerging paramyxoviruses: hendra virus and nipah virus V proteins inhibit interferon signaling. *Viral Immunology* **17**: 210-219, 2004[review].
- 8) Bonaparte, MI., et al.: Ephrin-B2 ligand is a functional receptor for Hendra virus and Nipah virus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Jul 5; [Epub ahead of print].
- 9) Vogt, C., et al.: Endocytosis of the Nipah virus glycoproteins. *Journal of Virology* **79**: 3865-3872, 2005.
- 10) Diederich, S., et al.: The Nipah virus fusion protein is cleaved within the endosomal compartment. *Journal of Biological Chemistry.* 2005 Jun 16; [Epub ahead of print].
- 11) Guillaume, V., Contamin, H., Loth, P., Georges-Courbot, M.-C., Lefeuvre, A., Marianneau, P., Chua, K. B., Lam, S. K., Buckland, R., Deubel, V., Wild, T. F.: Nipah virus: Vaccination and passive protection studies in a hamster model. *Journal of Virology* **78**: 834-840, 2004.
- 12) Wong, K. T., Grosjean, I., Brisson, C., Blanquier, B., Fèvre-Montange, M., Bernard, A., Loth, P., Georges-Courbot, M.-C., Chevallier, M., Akaoka, H., Marianneau, P., Lam, S. K., Wild, T. F., Deubel, V.: A golden hamster model for human acute nipah virus infection. *American Journal of Pathology* **163**: 2127-2137, 2004.