



福岡医発第2142号(地)

平成16年 3月 5日

各 医 師 会 長 殿



福 岡 県 医 師 会
会長 関 原 敬次郎



ニパウイルス感染症に関する海外情報の提供について(参考)

早春の候 貴職益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

さて、今般、厚生労働省健康局結核感染症課獣医衛生係より、各都道府県、政令市、特別区衛生主管部(局)感染症対策担当課に対し、WHOがバングラディシュにおけるニパウイルス感染症の発生に関わる公表を、本年2月12日付けで行ったことについて事務連絡がなされた旨、日本医師会より情報提供がありましたのでご参考までにお知らせいたします。

つきましては、貴会におかれましても本件につきましてご了知いただきますようよろしくお願い申し上げます。

小郡三井医師会より

担当理事 友清 明





(地Ⅲ 279)

平成16年2月27日

都道府県医師会

感染症危機管理担当理事 殿

日本医師会感染症危機管理対策室長

雪 下 國 雄

ニパウイルス感染症に関する海外情報の提供について（参考）

時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

さて今般、厚生労働省健康局結核感染症課獣医衛生係より、各都道府県、政令市、特別区衛生主幹部（局）感染症対策担当課に対し、WHOがバングラディシュにおけるニパウイルス感染症の発生に関わる公表を本年2月12日付けで行ったことについて事務連絡がなされ、本会に対しても、情報提供がありました。

つきましては、参考までにニパウイルス感染症に関する海外情報をお送りいたしますので、貴会におかれましても本件についてご了知いただきますようよろしくお願い申し上げます。

事 務 連 絡
平成 16 年 2 月 23 日

社団法人 日本医師会感染症危機管理対策室 御中

厚生労働省健康局
結核感染症課獣医衛生係

ニパウイルス感染症に関する海外情報の提供について（参考）

先般、WHO は、バングラディッシュにおけるニパウイルス感染症の発生に関わる公表を本年 2 月 12 日付けで行いましたので、本情報と共に関連情報を別添のとおり参考までに配布いたします。

（別添 1）「バングラディッシュにおけるニパ様ウイルス（*World Health Organization (WHO) Disease outbreak news* 12 Feb. 2004）」

（別添 2）「ニパ/ヘンドラ様ウイルスによる脳炎の流行（バングラディッシュ西部）
（*International Center for Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh (ICDDR, B) Health and Science Bulletin* Vol.1 No.5 (2003)）」

（別添 3）「コウモリにおけるニパ様ウイルスに対する抗体（カンボジア）（*Emerging Infectious Diseases* 8. p987-8 (2002)）」

（別添 4）「ニパウイルス感染症（国立感染症研究所獣医科学部）」

（別添 5）「発生状況（国立感染症研究所獣医科学部）」

担当：中嶋、大平
TEL：03-5253-1111（内 2376, 2384）
03-3595-2263（夜間直通）
FAX：03-3581-6251

事 務 連 絡
平成 16 年 2 月 23 日

各 { 都道府県
政 令 市
特 別 区 } 衛生主幹部（局）感染症対策担当課 御中

厚生労働省健康局
結核感染症課獣医衛生係

ニパウイルス感染症に関する海外情報の提供について（参考）

先般、WHO は、バングラディッシュにおけるニパウイルス感染症の発生に関わる公表を本年 2 月 12 日付けで行いましたので、本情報と共に関連情報を別添のとおり参考までに配布いたします。

（別添 1）「バングラディッシュにおけるニパ様ウイルス（*World Health Organization (WHO) Disease outbreak news* 12 Feb. 2004）」

（別添 2）「ニパ/ヘンドラ様ウイルスによる脳炎の流行（バングラディッシュ西部）
（*International Center for Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh (ICDDR, B) Health and Science Bulletin* Vol.1 No.5 (2003)）」

（別添 3）「コウモリにおけるニパ様ウイルスに対する抗体（カンボジア）（*Emerging Infectious Diseases* 8. p987-8 (2002)）」

（別添 4）「ニパウイルス感染症（国立感染症研究所獣医科学部）」

（別添 5）「発生状況（国立感染症研究所獣医科学部）」

担当：中嶋、大平
TEL：03-5253-1111（内 2376, 2384）
03-3595-2263（夜間直通）
FAX：03-3581-6251

バングラデシュにおけるニパ様ウイルス

World Health Organization (WHO) Disease outbreak news 12 Feb. 2004

WHO は 2004 年 1 月 4 日から 2 月 8 日にかけて、バングラデシュにおいてニパ様ウイルス感染が流行して、患者 42 名、死者 14 名が発生したとの報告を受けた。感染事例は、Manikganj 地区（患者 7 名、死者 4 名）と Rajbari 地区（患者 35 名、死者 10 名）で発生した。さらに 45 名について検査が行われている。

アトランタの米国疾病予防管理センター（CDC）（米国）は、実験室内診断により、これまでに患者 9 名からニパ様ウイルスを検出している。WHO の他、世界規模流行警告ネットワーク（Global Outbreak Alert & Response Network）の参加機関である CDC、European Programme for Intervention Epidemiology Training（EPIET）（EU）、バングラデシュ国際下痢性疾患研究センター（ICDDR, B）に加え、バングラデシュ疫学疾病管理センター（IEDCR）が、バングラデシュ政府の疫学調査を支援している。

今後の活動には、症例対照研究、ヒトの血清サーベイランスを行い、さらにウイルスの自然宿主を同定するために動物の血清サーベイランスが含まれる。

ニパウイルスに関する詳細な情報は、WHO ファクトシート
(<http://www.who.int/inf/fs/en/fact262.html>) を参照されたい。

ニパ/ヘンドラ様ウイルスによる脳炎の流行（バングラデシュ西部）

International Center for Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh (ICDDR, B)

Health and Science Bulletin Vol.1 No.5 (2003)

米国疾病予防管理センター（CDC）ウイルス・リケッチア部門
バングラデシュ国際下痢性疾患研究センター（ICDDR,B）ヘルスシステム・感染症部門
同 臨床科学部門

2001 年および 2003 年に、バングラデシュ西部の異なる地域で、ニパ/ヘンドラ様ウイルスによる脳炎の流行が起こった。発生はともに短期間で終息したが、高い致死率を示した。かつてのオーストラリアにおけるヘンドラウイルスの流行、マレーシア・シンガポールにおけるニパウイルスの流行では、ヒト・ヒト間の感染は起こっていない。これに対し、今回のバングラデシュでの流行においては、その疫学的な特徴から、ヒト・ヒト感染の可能性が示唆された。このウイルスは、流行時に動物と接触したことがヒトへの感染原因と思われるが、ウイルスの発生源は動物の自然宿主であると考えられる。

2001 年 4 月 26 日～5 月 26 日、インドとの国境から 17km にある Meherpur 地区 Chandpur 村において、熱性疾患および神経症状により、9 名が死亡した。うち 7 名は家族であり、同じ家に暮らすか、隣接する家に居住していた。患者の平均年齢は 40 歳（32～60 歳）、6 名は男性であった。同じ時期に、同村では 18 名の住民が同様の症状を訴え、回復している。

2001 年 5 月の健康サービス総局（DGHS）による調査に引き続いて、5 月 26 日～6 月 1 日には、DGHS、WHO、ICDDR, B による 2 回目の調査が行われた。また、米国疾病予防管理センター（CDC）による ELISA を使用した抗体調査では、Chandpur 村における流行で、少なくとも 2 名がニパ/ヘンドラ様ウイルスに感染していることが示唆された。

2003 年 1 月 11 日～28 日、重篤症状を示す脳炎の新たな流行が、Naogaon 地区の Chalksita 村、Biljoania 村（Rajshahi 市の北東 45km）で報告された。症状を訴えた 17 名（4～42 歳）のうち、8 名が死亡した。

2003 年 2 月には、ICDDR,B と CDC の調査チームが Chandpur 村に入り、最初の流行における感染の広がりやリスクファクターについての調査を行った。Chandpur 村での調査を終えた後、チームは Naogaon 地区に移動し、2 回目の流行の原因と感染の広がりについて、調査を行った。

調査チームは、いずれかの流行時に症状を呈した後で回復した者、および流行中に死亡患者と接触のあった家族、近親者、近隣住民について、Chandpur 村の住民 119 名、Chalksita 村、Biljoania 村の住民 89 名から採血を行った。流行時に死亡した患者の血清は入手できなかった。

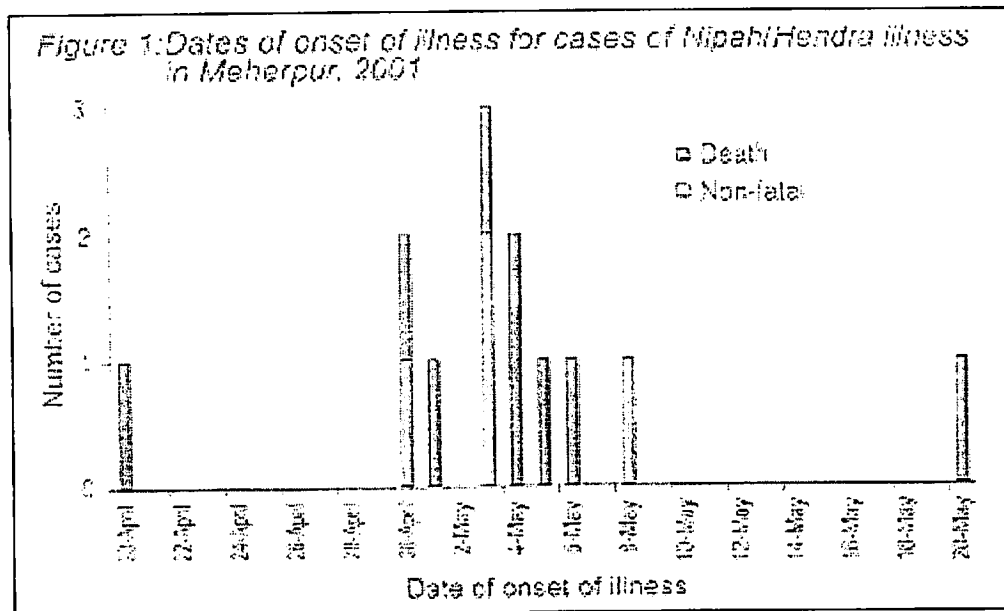
Chandpur 村の住民 4 名からは、ニパウイルス抗原と反応する抗体が ELISA で確認された。4 人はいずれも、流行中に罹患した者であり、また死亡患者の親類でもあった。同様に、Chalksita 村、Biljoania 村の住民 4 名からも、ニパウイルス抗原と反応する抗体が検出された。4 人はいずれも、流行中に罹患した者であり、また死亡患者と接触もしていた。流行中に医療活動に従事した者の中には、症状を訴える者は認められなかった。

ニパ/ヘンドラ様ウイルス感染との診断を受けたのは、「流行の起こった村の住民」であり、かつ「流行期間中に死亡した者」あるいは「ニパウイルス抗原に対する抗体が検出された者」であった。最初の流行（図 1）では 13 名（うち死者 9 名）、2 回目の流行（図 2）では 12 名（うち死者 8 名）が、ニパ/ヘンドラ様ウイルス感染と診断されている。

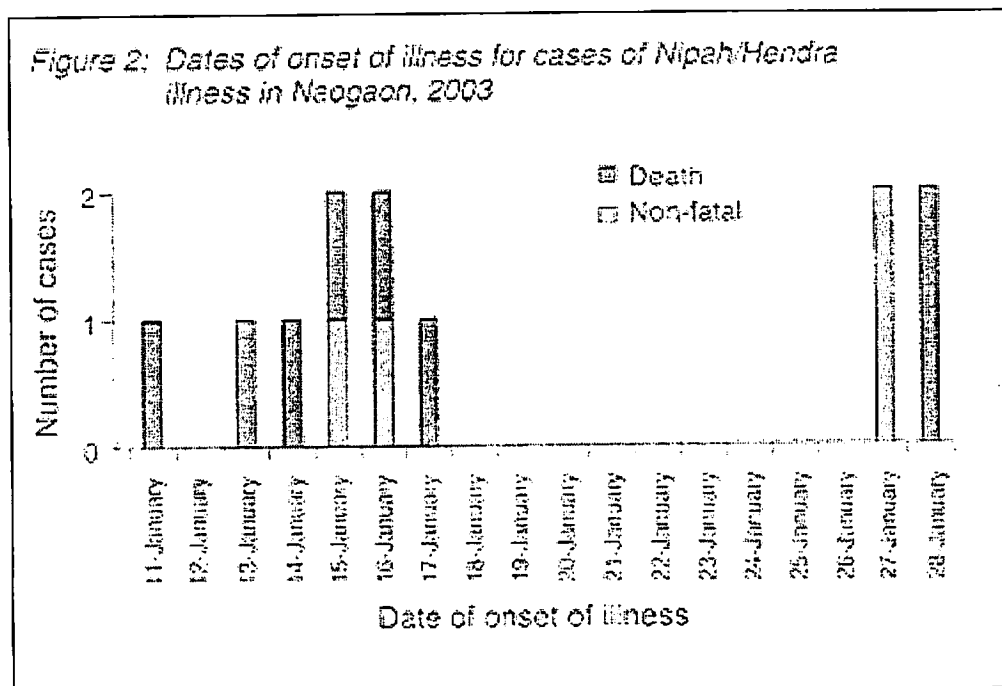
Meherpur 地区（Chandpur 村）では、2001 年 4 月 20 日に最初の患者が出た後、5 月 8 日までに 11 件発生して、5 月 20 日に新たに 1 件の発生が加わった（図 1）。発熱が認められてから、死亡するまでの平均日数は 6 日（3～9 日）であった。Naogaon 地区（Chalksita 村、Biljoania 村）では、1 月 11 日に最初の患者が出た直後に、7 名の患者が集団発生した。最後の患者が出てから 10 日後に、2 回目の 4 名の集団発生が起きている（図 2）。

特徴的な症状は、発熱、頭痛、意識レベルの低下であった（表 1）。Naogaon 地区の患者は、同地区の健康な人々と比べ、より多くのヒトが、村内を移動したブタの群れと接触していた（表 2）。一方、Meherpur 地区の患者は、発症前の 2 週間、同地区の健康な人々と比べ、より多くのヒトがウシと接触していたと申告している。また Meherpur 地区での流行では、患者は健康な人々と比べ、頻繁に患者の分泌物と濃厚に接触していたと報告されている。

これらの流行をもたらしたウイルスの原因動物を明らかにするため、さまざまな種類の動物から血清が集められた。このうち、*Pteropus giganteus* (Indian flying fox 和名インドオコウモリ: 訳者註) 44 匹中の 2 匹からニパウイルス抗原と反応する抗体が検出された。一方、患者の家の周辺地域で採取された上記以外のコウモリ（2 種）、ブタ、げっ歯類、トガリネズミ、ハト、イヌといった動物からは、ニパウイルス抗原に対する抗体は検出されなかった。



(図 1) ニパ/ヘンドラ様感染症患者の人数と発症日 (Meherpur, 2001 年)



(図 2) ニパ/ヘンドラ様感染症患者の人数と発症日 (Naogaon, 2003 年)

	Meherpur(患者 13 名)	Naogaon (患者 12 名)
臨床症状	名 (%)	名 (%)
発熱	13 (100)	12 (100)
頭痛	8 (62)	10 (83)
意識レベルの低下	13 (100)	10 (83)
目まい	n/a	4 (33)
卒中	3 (23)	3 (25)
咳	10 (77)	6 (50)
呼吸困難	9 (69)	7 (58)
出血 (鼻、口、咳/痰)	3 (23)	4 (33)
嘔吐	7 (54)	6 (50)
下痢	2 (15)	1 (8)
部分麻痺	n/a	2 (12)
発症から死亡までの平均日数 (範囲)	6 (3-9)	4 (2-7)

(表 1) 脳炎が発生した地区で確認された臨床症状 n/a: not applicable (該当なし)

	Meherpur				Naogaon			
患者や動物との接触	患者 13 名 (%)	非患者 104 名 (%)	OR ¹⁾ 95% CI ²⁾	p ³⁾	患者 12 名 (%)	非患者 77 名 (%)	OR ¹⁾ 95% CI ²⁾	p ³⁾
患者の看護	76.9	26.9	9.0 (2.1-38.6)	<0.001	—	n/a	n/a	n/a
患者と物品を共有	53.8	23.1	3.9 (1.2-13.1)	0.018	27.3	27.6	1.0 (0.2-4.1)	0.980
患者と物理的接触	76.9	26.0	9.5 (2.2-40.8)	<0.001	41.7	42.1	1.0 (0.2-3.4)	0.977
患者分泌物と接触	58.3	10.6	11.8 (2.8-49.6)	<0.001	8.3	13.2	0.6 (0.1-5.2)	0.641
顔に患者の咳	n/a	n/a	n/a	n/a	25.0	7.9	3.9 (0.8-19.1)	0.071
ウシと接触	61.5	17.3	7.6 (2.1-28.3)	<0.001	0.0	8.0	—	1.000
ブタの群と接触	n/a	n/a	n/a	n/a	70.0	27.6	6.1 (1.3-27.8)	0.007

(表 2) 2 度のニパウイルス脳炎流行に關与するファクター

¹⁾OR (Odds Ratio) : オッズ比、²⁾CI (Confidence Interval) : 信頼区間、³⁾p (P 値) : 危険率

[コメント]

このレポートでは、ニパ/ヘンドラ様ウイルスが2度にわたる脳炎の流行の原因であったことを示している。診断は血清学的試験のみであるため、原因ウイルス（病原体）を特定することはできないが、抗体検査の成績から、ニパウイルス抗原と交差反応を示す病原体が原因であると考えられる。

ヘンドラウイルス感染症は1994年にオーストラリアで最初の流行が認められた。一方、ニパウイルス感染症は、1998～99年にマレーシア、シンガポールで流行した(1, 2)。マレーシア、シンガポールでは、実験室診断によってニパウイルス感染が確定した患者が276名おり、このうち105名がウイルス性脳炎により死亡した。発症したブタとの濃厚な接触がヒトでの感染につながったが(3-5)、患者の中には全くブタとの接触のなかった者も若干見られた(3)。ヒト-ヒト間の感染は認められていない(6)。

ヘンドラウイルスとニパウイルスの自然宿主は *Pteropus* 属のオオコウモリである。オーストラリアでは、ヒトへのヘンドラウイルス感染をもたらしたものはウマであった。一方、マレーシアとシンガポールのニパウイルス感染で、他の動物への感染をもたらしたのは、明らかにブタであった。ニパウイルスに対する抗体は、イヌ、ネコ、ウマにおいても確認されたが(7-9)、これらの動物からヒトへの感染は報告されていない。それに続くカンボジアにおける調査では、明らかに健康なコウモリがニパ/ヘンドラ様ウイルスに感染している証拠（抗体の存在）が示された(10)。マレーシアにおいては、100万頭以上にのぼるブタの大量殺処分後は、ニパウイルスによるヒトの症例は報告されていない。

オーストラリアや、マレーシア/シンガポールでの流行とは対照的に、本レポートで報告されているバングラデシュのいずれの流行においても、感染源は特定されていない。患者が家族や近隣住民に局限していること、（発生のピークを1度迎えた後）空白期間を経て、2度目の発生のピークを迎えていること、他の患者の分泌物に接触したヒトで疫学的に高い感染リスクが認められたことなどを考えると、ヒト-ヒト間で感染が起こった可能性は否定できない。しかし、医療従事者の中に患者が認められないことから、ヒト-ヒト間の感染については疑問が残る。Meherpur 地区ではブタとの接触後に、Naogaon 地区ではウシとの接触後に感染リスクが上昇していることから動物-ヒト間の感染が示唆されるが、データが限られているために検証は難しい。

バングラデシュでは、定期的に全国規模の脳炎のサーベイランスは行われていない。ニパ/ヘンドラ様ウイルスの新たな流行や散発的発生がこれまでに起きていた、あるいは今後起こる可能性がある。この感染症による被害規模を明らかにして防疫戦略を決めるためには

より多くの情報が必要である。ICDDR,B は現在、Rajshahi 医科大学病院、Mymensingh 医科大学病院、Dahka 医科大学病院と協力し、国内で発生している脳炎の疫学および病因を明らかにするための定点調査を行っている。この調査プロジェクトは、脳炎の散発的な発生におけるニパ/ヘンドラ様ウイルスの役割を明らかにし、予防とコントロールのための適切かつ最善の方策を決定することに寄与するであろう。

[参考文献]

1. Murray, K., P. Selleck, P. Hooper, A. Hyatt, A. Gould, L. Gleeson, H. Westbury, L. Hiley, L. Selvey, B. Rodwell, and et al. 1995. A morbillivirus that caused fatal disease in horses and humans. *Science* 268:94-7.
2. Chua, K. B., W. J. Bellini, P. A. Rota, B. H. Harcourt, A. Tamin, S. K. Lam, T. G. Ksiazek, P. E. Rollin, S. R. Zaki, W. Shieh, C. S. Goldsmith, D. J. Gubler, J. T. Roehrig, B. Eaton, A. R. Gould, J. Olson, H. Field, P. Daniels, A. E. Ling, C. J. Peters, L. J. Anderson, and B. W. Mahy. 2000. Nipah virus: a recently emergent deadly paramyxovirus. *Science* 288:1432-5.
3. Parashar, U. D., L. M. Sunn, F. Ong, A. W. Mounts, M. T. Arif, T. G. Ksiazek, M. A. Kamaluddin, A. N. Mustafa, H. Kaur, L. M. Ding, G. Othman, H. M. Radzi, P. T. Kitsutani, P. C. Stockton, J. Arokiasamy, H. E. Gary, Jr., and L. J. Anderson. 2000. Case-control study of risk factors for human infection with a new zoonotic paramyxovirus, Nipah virus, during a 1998-1999 outbreak of severe encephalitis in Malaysia. *J Infect Dis* 181:1755-9.
4. Tan, K. S., C. T. Tan, and K. J. Goh. 1999. Epidemiological aspects of Nipah virus infection. *Neuronal Journal of Southeast Asia* 4:77-81.
5. Lam, S. K., and K. B. Chua. 2002. Nipah virus encephalitis outbreak in Malaysia. *Clinical Infectious Diseases* 34 (suppl. 2):S48-S51.
6. Tan, C. T., and K. S. Tan. 2001. Nosocomial transmissibility of Nipah virus. *J Infect Dis* 184:1367.
7. Hooper, P. T., and M. M. Williamson. 2000. Hendra and Nipah virus infections. *Vet Clin North Am Equine Pract* 16:597-603, xi.
8. Chua, K. B., C. L. Koh, P. S. Hooi, K. F. Wee, J. H. Khong, B. H. Chua, Y. P. Chan, M. E. Lim, and S. K. Lam. 2002. Isolation of Nipah virus from Malaysian Island flying-foxes. *Microbes Infect* 4:145-51.
9. Yob, J. M., H. Field, A. M. Rashdi, C. Morrissey, B. van der Heide, P. Rota, A. bin Adzhar, J. White, P. Daniels, A. Jamaluddin, and T. Ksiazek. 2001. Nipah virus infection in bats (order Chiroptera) in peninsular Malaysia. *Emerg Infect Dis* 7:439-41.

10. Olson, J. G., C. Rupprecht, P. E. Rollin, U. S. An, M. Niezgoda, T. Clemins, J. Walston, and T. G. Ksiazek. 2002. Antibodies to Nipah-like virus in bats (*Pteropus lylei*), Cambodia. *Emerg Infect Dis* 8:987-8.

コウモリ (*Pteropus lylei*: ライルオオコウモリ) における

ニパ様ウイルスに対する抗体 (カンボジア)

Emerging Infectious Diseases 8. p987-8 (2002)

James G. Olson¹, Charles Rupprecht², Pierre E. Rollin¹, Ung Sam An³, Michael Niezgoda², Travis Clemins¹, Joe Walston⁴, Thomas G. Ksiazek²

- 1) 米国海軍医学研究施設 No.2 (カンボジア、プノンペン)
- 2) 米国疾病予防センター (CDC) (米国、アトランタ)
- 3) カンボジア厚生省 国立公衆衛生研究所 (カンボジア、プノンペン)
- 4) 野生生物保護協会 (カンボジア、プノンペン)

カンボジアのレストランにおいて、食材として用いられているオオコウモリの血清を採取した。これらを用いて酵素抗体法 (EIA) を行ったところ、ライルオオコウモリの血清 96 検体中、11 検体 (11.5%) において、ニパウイルスと交差反応を示す抗体が検出された。この報告は、ニパウイルス、ヘンドラウイルスときわめて近縁のウイルスが、東南アジアの広い範囲に浸淫していることを示している。

1998 年 10 月～99 年 4 月、マレーシアの養豚労働者の間で、脳炎の大流行が起きた。流行初期には、この地域に常在している蚊媒介性の日本脳炎ウイルスが原因として疑われたが、その後の研究で、ニパウイルスが原因であることが明らかになった。ニパウイルスは、新種のパラミクソウイルスであり、ヘンドラウイルスときわめて近い。日本脳炎ウイルスと異なり、ニパウイルス感染は子供よりも大人において認められた。患者は同じ世帯内で集団発生し、高い発症率を示していた。一方、日本脳炎ウイルスにおいては、感染者のうち発症するのは、300 人中 1 人に過ぎない。ニパウイルス感染者の大半は、ブタと直接的な接触をしていたが、ブタとの接触のなかったものは、近隣住民であっても、感染を受けなかった。このことから、本病は蚊によって媒介される感染症 (日本脳炎など: 訳者註) とは考えにくい。また、感染した農場関係者が飼育していたブタの多くには、ヒトのニパ症例に結びつく病歴が認められていた (1-5)。

ニパウイルス感染事例は、臨床症状および疫学的に、ヘンドラウイルス感染事例 (報告例は少ないが) とは異なっている (6)。ヘンドラウイルスはウマからヒトに感染し、患者 3 名のうち 2 名は重篤な呼吸器症状を呈したが、重篤な髄膜脳炎を呈した患者は 1 名だけであった。一方、ニパウイルス感染においては、ウイルスの伝播にはブタとの直接接触が関与しており、中枢神経症状を示す患者が主であった。その中には、軽微な呼吸器症状を呈

する者、あるいはレントゲン像によってようやく呼吸器に異常が確認できるような患者も含まれていた。感染を受けてから発症するまでの期間は 1 ヶ月以内、主な臨床症状は発熱を伴う頭痛、その後の急激な意識レベルの低下であった (4)。

ブタにおけるニパウイルス感染は、無症状で耐過するケースが多いが、時に 40 度を越す急激な発熱、呼吸器症状、神経症状を示す。呼吸器症状としては開口呼吸、呼吸促迫、強制呼吸、喀痰を伴わない耳障りな咳が認められた。また神経症状は、頭を押し付ける、興奮、柵を噛む、強縮痙攣、ふるえ、筋線維束攣縮といったものであった (7, 8)。

家畜および野生動物を広範に調査した結果、ニパウイルスに対する中和抗体を保有しているオオコウモリ類 (*Pteropus* 属) が有意に認められた。(7, 9)。最近になって、ニパウイルスは Malaysian small flying fox (別名 Island flying fox 和名ヒメオオコウモリ: 訳者註) (*Pt. hypomelanus*) の尿から分離されている (10)。一方、HeV に対する中和抗体は、オーストラリアに生息する 4 種のオオコウモリ類の 20~25% から検出された (11)。さらに、HeV は grey-headed flying fox (和名ハイガシラオオコウモリ: 訳者註) (*Pt. poliocephalus*) および black flying fox (和名クロオオコウモリ: 訳者註) (*Pt. alecto*) から分離された (12)。また、インドネシアにおける予備調査では、別種のオオコウモリ類からニパ様ウイルスに対する抗体が検出されている (T. Ksiazek 私信)。

[調査]

この新しいグループのウイルスの浸淫状況を詳しく調べるため、我々はカンボジアにおいて、別種のオオコウモリ類における抗体調査を行った。まず、プノンペンのレストランにおいて、食材用のコウモリより血液を 2ml ずつ採取した。オオコウモリは、レストランのオーナーがハンターから購入したものであり、そのハンターは Kampong Cham 地方でコウモリを捕らえ、生きたままプノンペン市内のレストランに運び込んでいた。我々は血液を氷水中で 48 時間保存した後、同市内のカンボジア国立公衆衛生研究所にある米国海軍医学研究施設 No.2 に輸送した。そこで血液を遠心分離器にかけ、血清を分離した。血清はスクリーキャップ付の血清チューブに移して -20℃ で保存した。凍結した血清は米国ジョージア州アトランタの疾病予防管理センター (CDC)・特殊病原体部に送って、酵素抗体法 (EIA) によりニパウイルスに対する抗体を調べた。

EIA の結果、オオコウモリ (*Pt. lylei*) (lyle flying fox 和名ライルオオコウモリ: 訳者註) の血清 96 検体中 11 検体において、ニパウイルスに対する抗体が陽性であった (希釈率 10 倍以上)。このうち全てが中和試験でも陽性と確認された。また、中和試験でのみ弱い陽性反応を示した血清が上記の他に 9 検体確認された。さらに、十分量の血清が得られた検体についてはヘンドラウイルスに対する中和試験も行った。これらの血清は概してニパウイルス、ヘンドラウイルス双方に対して同程度の陽性反応を示した。ヘンドラウイルスあるいはニパウイルスの片方にしか反応しない血清は認められなかった。この結果は、

カンボジアに浸淫しているウイルスは、ニパウイルスともヘンドラウイルスともきわめて近縁であるが、そのいずれでもない新たなウイルスであることを示している。(これまでの研究で、ニパウイルスとヘンドラウイルスは、EIA においても中和試験においても若干の交差反応を示すことが明らかにされているが、互いを区別することは可能である。したがって、このレポートのようにニパウイルス、ヘンドラウイルス双方と「同様に」反応するウイルスの存在はこれまでに知られていないことから、筆者らはカンボジアに浸淫しているウイルスが新たなウイルスである可能性を指摘している。訳者註)

[結論]

これまで、*Pteropus* 属のオオコウモリの数種からは、ニパウイルスあるいはヘンドラウイルスに対する抗体が検出されている。その後、いくつかの研究グループが、抗体陽性のコウモリからウイルス分離あるいは免疫組織化学による抗原検出 (9) を試みているが、いずれも失敗に終わっている。これにはいくつかの理由が考えられる。抗体陽性のコウモリは、感染を耐過し、すでにウイルスは体内から排除されている可能性がある。オーストラリアに生息する *Pteropus* 属オオコウモリ数匹に、近縁のパラミクソウイルス (引用文献 13, 14 より、ヘンドラウイルスを指すと思われる。: 訳者註) による感染試験を行ったところ、ウイルスの増殖、微小な病変の出現、ウイルスの体外への排出が確認された。また抗体価の上昇とともに、ウイルスは体内から排除されていると考えられた (13, 14)。今回の調査においては、我々はウイルス分離を行わなかった。また、1 匹のオオコウモリについては免疫組織化学による抗原検出を試みたが、抗原は確認できなかった。

これまでヘンドラウイルスおよびニパウイルスが、コウモリから直接ヒトに感染したという証拠はない (15)。しかし、マレーシアにおけるニパウイルス脳炎の流行中、実験室診断でニパウイルス感染が確認された患者の中には、感染したブタとの接触歴のない者も数人含まれていた (P. Kitsutani 私信)。カンボジアにおいて、*Pt. lylei* の分布は保護地域 (禁猟区) に限定されている。これらの地域は、都市部や寺院も含むことから、ヒトとコウモリとの接触は増す可能性がある。また、これらオオコウモリが食用に供されているということが、ヒトとコウモリの接触リスクを増している。

今後、コウモリとの接触頻度が高い人々に対しては、ニパウイルスの感染リスク評価のための調査が必要と考えられる。調査対象には、コウモリの捕獲、輸送、屠殺、肉の加工に携わる人々、コウモリ救護施設職員、動物の医療従事者、野生生物保護活動家などが含まれる。さらに、カンボジア国内の複数地域にまたがってブタの調査を行うことも必要であろう。マレーシアにおける養豚農場は大規模かつ市場向けであったが、カンボジアにおける典型的な養豚農場は自家消費あるいは地域の市場向けに数匹飼育する程度の規模である。マレーシアの大規模かつ集約された養豚形態と異なり、カンボジアでブタが感染した場合の感染拡大リスクは非常に限られている。最後に、脳炎患者の組織的な原因調査を行

えば、ニパウイルスが、カンボジアあるいは他の地域で、ヒトに病気を起こしているかを明らかにできるであろう。

[参考文献]

1. Chua, K. B., K. J. Goh, K. T. Wong, A. Kamarulzaman, P. S. Tan, T. G. Ksiazek, S. R. Zaki, G. Paul, S. K. Lam, and C. T. Tan. 1999. Fatal encephalitis due to Nipah virus among pig-farmers in Malaysia. *Lancet* 354:1257-9.
2. Centers for Disease Control and Prevention 1999. Update: outbreak of Hendra-like virus-Malaysia and Singapore, 1998-1999. *MMWR Morb. Motal. Wkly Rep.* 48:265-269.
3. Centers for Disease Control and Prevention 1999. Update: outbreak of Nipah virus-Malaysia and Singapore, 1998-1999. *MMWR Morb. Motal. Wkly Rep.* 48:335-337.
4. Paton, N. I., Y. S. Leo, S. R. Zaki, A. P. Auchus, K. E. Lee, A. E. Ling, S. K. Chew, B. Ang, P. E. Rollin, T. Umapathi, I. Sng, C. C. Lee, E. Lim, and T. G. Ksiazek. 1999. Outbreak of Nipah-virus infection among abattoir workers in Singapore. *Lancet* 354:1253-6.
5. Chua, K. B., W. J. Bellini, P. A. Rota, B. H. Harcourt, A. Tamin, S. K. Lam, T. G. Ksiazek, P. E. Rollin, S. R. Zaki, W. Shieh, C. S. Goldsmith, D. J. Gubler, J. T. Roehrig, B. Eaton, A. R. Gould, J. Olson, H. Field, P. Daniels, A. E. Ling, C. J. Peters, L. J. Anderson, and B. W. Mahy. 2000. Nipah virus: a recently emergent deadly paramyxovirus. *Science* 288:1432-5.
6. O'Sullivan, J. D., A. M. Allworth, D. L. Paterson, T. M. Snow, R. Boots, L. J. Gleeson, A. R. Gould, A. D. Hyatt, and J. Bradfield. 1997. Fatal encephalitis due to novel paramyxovirus transmitted from horses. *Lancet* 349:93-5.
7. Daniels, P., J. Aziz, T. Ksiazek, B. L. Ong, M. Bunning, B. Johara, and e. al. 1999. Nipah virus-consideration for regional preparedness, p. 133-141, *Classical swine fever and emerging diseases in Southeast Asia*. Canberra: Australian Centre for International Agricultural Research, 1999.
8. Nor, M. N. M. 1999. Nipah disease in Malaysia, p. 67-70, *Disease Information*, vol. 12. Paris: Office International des Epizooties.
9. Yob, J. M., H. Field, A. M. Rashdi, C. Morrissy, B. van der Heide, P. Rota, A. bin Adzhar, J. White, P. Daniels, A. Jamaluddin, and T. Ksiazek. 2001. Nipah virus infection in bats (order Chiroptera) in peninsular Malaysia. *Emerg Infect Dis* 7:439-41.
10. Chua, K. B., C. L. Koh, P. S. Hooi, K. F. Wee, J. H. Khong, B. H. Chua, Y. P. Chan, M.

- E. Lim, and S. K. Lam. 2002. Isolation of Nipah virus from Malaysian Island flying-foxes. *Microbes Infect* 4:145-51.
11. Halpin, K., P. L. Young, H. Field, and J. S. Mackenzie. 1999. Newly discovered viruses of flying foxes. *Vet Microbiol* 68:83-7.
 12. Halpin, K., P. L. Young, H. E. Field, and J. S. Mackenzie. 2000. Isolation of Hendra virus from pteropid bats: a natural reservoir of Hendra virus. *J Gen Virol* 81:1927-32.
 13. Williamson, M. M., P. T. Hooper, P. W. Selleck, H. A. Westbury, and R. F. Slocombe. 2000. Experimental hendra virus infection in pregnant guinea-pigs and fruit Bats (*Pteropus poliocephalus*). *J Comp Pathol* 122:201-7.
 14. Williamson, M. M., P. T. Hooper, P. W. Selleck, L. J. Gleeson, P. W. Daniels, H. A. Westbury, and P. K. Murray. 1998. Transmission studies of Hendra virus (equine morbillivirus) in fruit bats, horses and cats. *Aust Vet J* 76:813-8.
 15. Selvey, L., R. Taylor, A. Arklay, and J. Gerard. 1996. Screening of bat carers for antibodies to equine morbillivirus. *Com. Dis. Intel.* 20:477-478.

ニパウイルス感染症

ニパウイルス (NiV) 感染症は 1997 年～99 年にかけてマレーシア、シンガポールにおいて発生し、ヒトとブタに致死的な感染をもたらした新興の人獣共通感染症である。NiV は、自然宿主であるオオコウモリからブタに伝播して、ブタの体内で増殖したウイルスがヒトを含めた他の動物に伝播すると考えられている。NiV 感染症は、2003 年 11 月の感染症法の改正により新たに第 4 類感染症に指定され、法改正に伴ってコウモリ類の輸入も全面的に禁止されている。

1. 発生経緯^{1,2}

ニパウイルス感染症は 1997 年～99 年にかけてマレーシア、シンガポールにおいて発生し、ヒトとブタに致死的な感染をもたらした新興の人獣共通感染症である。

両国政府の公式発表によれば、マレーシアでは感染者 265 名 (死亡者 105 名)、シンガポールでは、感染者 11 名 (志望者 1 名) が発生している。またマレーシアでは、100 万頭を越すブタの殺処分 (全国のブタの約 45%)、1,800 箇所以上の養豚場閉鎖 (全国の養豚場の約 48%) を招いて、同国の養豚産業に壊滅的な打撃を与えた。本症の原因が特定されたのは 99 年 3 月のことであるが、その後のさかのぼり調査の結果、同発生は時期的・地理的に以下の 3 つのクラスターに分けられることが明らかになっている。

- 1) 1997 年マレーシア・ペラ (Perak) 州キンタ (Kinta) 郡において、養豚労働者の間で急性脳炎の流行があり、うち 1 名が死亡した。翌年、同州都イポー (Ipoh) 周辺の養豚労働者においても、同様の急性脳炎の流行が認められ、99 年 2 月までに 15 名の死者が出た。
- 2) 1998 年 12 月から 99 年 1 月に、ネグリ・スンビラン (Negeri Sembilan) 州、首都クアラルンプール (Kuala Lumpur) 近郊のシカマ (Sikamat) において、同様の発生が認められた。これは上記の発生から、感染したブタの移動により広がったと考えられている。
- 3) 1998 年 12 月以降、ネグリ・スンビラン州のブキット・ペランド (Bukit Pelandok) で少数例の発生を認めた後、翌 99 年 2 月から 3 月にかけて患者は急増し、最大で毎週 30～50 人 (うち約半数が死亡) を数えた。さらに 3 月以降は、隣接するセランゴール (Selangor) 州でも少数の患者が発生した。

上記の地域は日本脳炎 (JE) の常在地であったことから、当初いずれの発生も JE によると考えられて、媒介蚊の駆除、JE ワクチンの集団接種等の対応がなされたが発生をコントロールするには至らなかった。また、患者の大半が成人男性でありかつ養豚場労働者であること、JE ワクチンの被接種者にも患者が出ていること、ブタに (通常 JE には認められない) 呼吸器・神経症状を伴う死亡例があることなど疫学的に JE とは異なる特徴が明らかになったことから、他の病原体の関与が示唆された。そのため、マラヤ大学において第 3 のクラスターで死亡した患者の髄液を用いてウイルス分離を行ったところ、Vero 細胞に多核巨細胞を形成するパラミクソウイルス様のウイルスが分離された。遺伝学的な解析の結

果、ヘンドラウイルス（HeV：1994年にオーストラリアで発見された、ウマとヒトに致死的な感染をもたらすウイルス）とは近縁であるが新種のウイルスであることが明らかになり、ウイルスが分離された患者の村スンガイ・ニパ（Sungai Nipah）の名をとってニパウイルス（NiV）と命名された。

ウイルスの発見を受けて、マレーシア政府は99年3月下旬よりヒト、ブタおよびその他の家畜、野生動物を対象に血清疫学調査を行い、さらに全国の養豚場のスクリーニング検査を行った。その結果、殺処分されたブタは100万頭以上、閉鎖された養豚場は1,800ヶ所以上にのぼり、同国の養豚産業は壊滅的な打撃を受けた。この厳しい行政措置により流行は終息し、現在まで新たな発生は報告されていない。

またシンガポールにおいては、マレーシアからの輸入ブタを扱う屠殺場の労働者11名に、NiV感染が認められ、1名が脳炎で死亡している。

2. 症状^{3,4}

患者94名を数えたマラヤ大学医学センターにおける症例報告によれば、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日3.5（1～14日）であった。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見られた。共通する組織所見としては、中枢神経系における広範な血管炎の他、血管内皮細胞にはパラミクソウイルス感染に特徴的な多核巨細胞が認められた。これらの血管障害は、肺・心臓・腎臓等でも観察されたが、ウイルス抗原は主に中枢神経系の内皮細胞や、神経細胞において検出されている。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、全て平均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回復したのは15%に過ぎなかった。また死亡患者における発症から死亡までの平均日数は10.3日（5～29日）であった。

マラヤ大学医学センターにおける94名の患者の93%が養豚関係者であり、そのうち41%には、接触したブタが呼吸器症状を呈して死亡した例に接した経験があった。これらのブタとの最後の接触から患者の発症までの期間は数日から2ヶ月と幅があったが、その大部分は2週間以下と考えられている。また、全患者の2%には感染犬と接触した経験があり（イヌは患者の発症前に死亡）5%が養豚施設の近くに居住していたが、ブタとの直接接触はなかった。なお74%の患者はJEのワクチンを接種済みであった。シンガポールの屠殺場で感染を受けた患者のうちには、直接屠殺に携わった者のみならず、単にブタの移送を行った者も含まれていることから、ブタからブタあるいはヒトへの感染にはエアロゾルが重要な役割を果たしていると考えられている。また、これまでヒトからヒトへの感染は報告されていない。

一方、ブタでは呼吸器症状が主徴であり、多核巨細胞形成を伴う肺炎像が多く認められる。ウイルス抗原は主に上部気道の巨細胞や上皮細胞、気管管腔内の壊死片等に検出される。ブタによっては、髄膜に炎症性浸潤を伴う神経症状を認められ、痙攣が生じることも

ある。この他、母豚が感染を受けた結果、乳を飲めなくなった子豚が脱水症状で死亡するという例も多く見られた。当初、本病は JE であると考えられたため適切な対応が遅れ感染の拡大を招いたが、ブタにおける JE は妊娠豚における異常産や雄成豚における造精障害という経過をたどることが多く、成ブタの死亡が認められた NiV 感染症とは症状は異なる。一般的に感染率は高いが、感染豚の多数は 7~14 日の潜伏期を経ても症状を示さず、死亡率は 5%以下と考えられている。

3. 伝播について⁵

NiV の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、オオコウモリが自然宿主であることが明らかになった。これまでにマレーシアに住むオオコウモリのうち 4 種から抗 NiV 抗体が検出されている他、ウマ、ネコ、イヌ、ヤギ、鳥、げっ歯類においても特異的な抗体が認められている。オオコウモリの尿からウイルスが分離されていることから⁶、現在では、まずオオコウモリからブタにウイルスが伝播して、そこで増幅したウイルスがヒトを含めた他の動物に伝播すると考えられている。

4. 病原体について⁷

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 (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。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%の相同性が見られる。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。

5. 診断

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。もっとも確実なウイルス学的な診断は、ウイルス分離および感染性ウイルスを用いた中和試験である。本ウイルスの取り扱いにおいては、バイオセーフティーレベル (BSL4) の実験施設が推奨されているが、わが国では BSL4 施設が稼動していないため、感染性ウイルスを用いない PCR などの遺伝子診断法や ELISA などの血清診断法の実用化が進められている。

6. 治療について³

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が必要であり、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、その有効性は明らかにされていない。

7. 予防について

これまで、ワクチン等の特異的な予防法は実用化されていない。本ウイルスはオオコウモリからブタに伝播して、そこで増幅したウイルスがヒトを含めた他の動物に伝播すると考えられていることから、オオコウモリにおける NiV および抗 NiV 抗体の保有状況を把握するとともに、オオコウモリ生息地域と養豚地域とを適切に管理して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対策につながると考えられている。

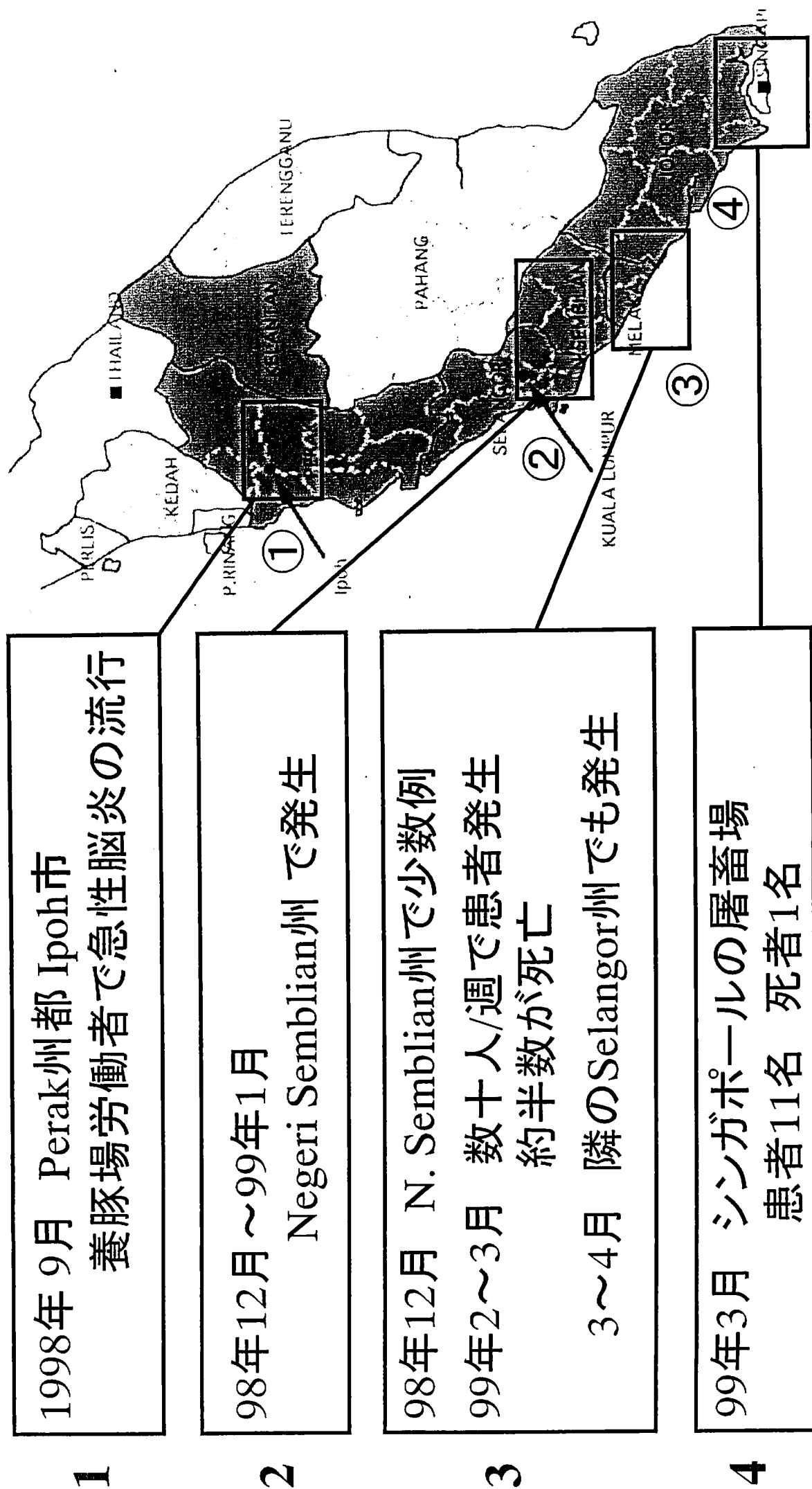
8. わが国の防疫体制

NiV 感染症は、2003 年 11 月の感染症法の改正により新たに第 4 類感染症に指定された。法改正に伴ってコウモリ類の輸入も全面的に禁止されている。また家畜衛生領域においては家畜伝染病予防法のもとで監視伝染病（届出伝染病）に指定されている。今後は、家畜衛生・公衆衛生の両領域で、連携した診断体制の整備を行うことが課題と考えられる。

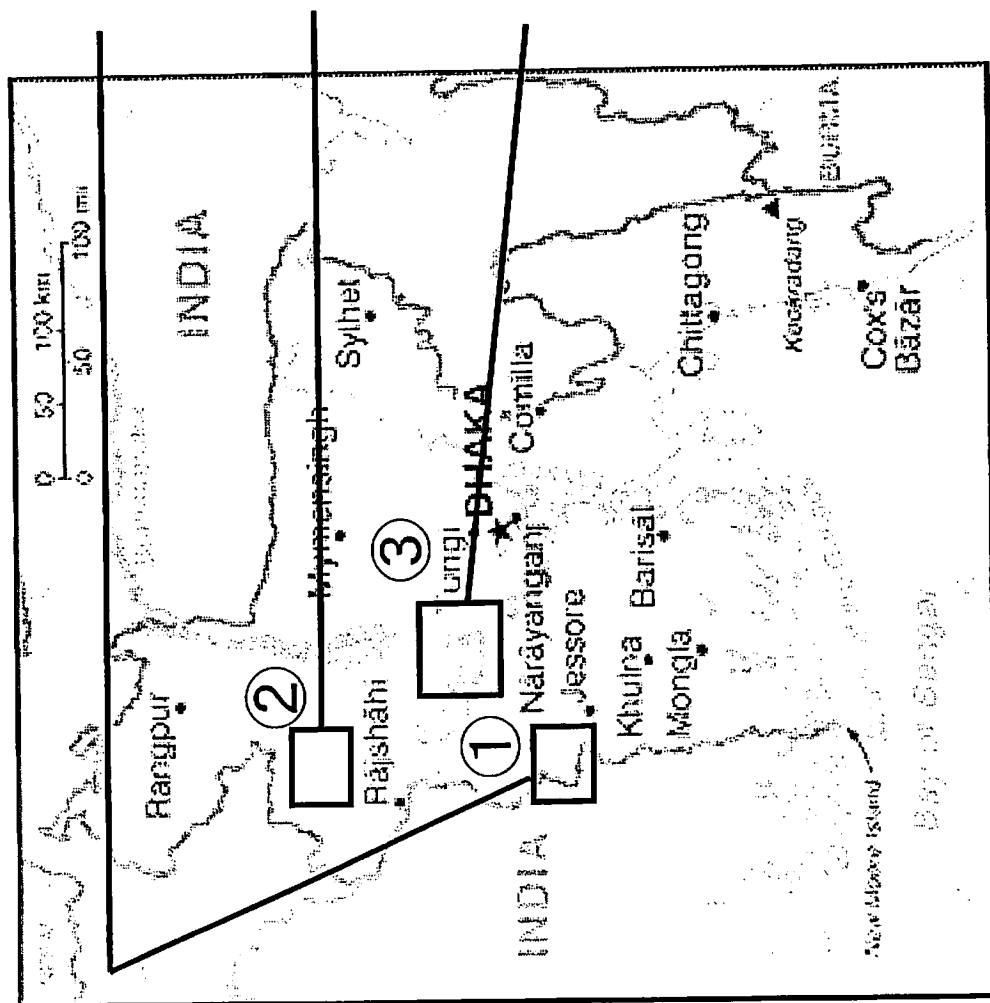
1. Outbreak of Hendra-like virus-Malaysia and Singapore, 1998-1999. *MMWR/CDC* 48 (1999) 265-269
2. 岡部信彦、森田公一 ニパウイルス (Nipah virus) によるアウトブレイク (マレーシア/1999 年) ウイルス 50 (2000) 27-33
3. Clinical features of Nipah virus encephalitis among pig farmers in Malaysia. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1229-1235
4. Hooper P. et al. Comparative pathology of the diseases caused by Hendra and Nipah viruses. *Microbes and Infection* 3 (2001) 315-322
5. Field H. et al. The natural history of Hendra and Nipah viruses. *Microbes and Infection* 3 (2001) 307-314
6. Chua K. B. et al. Isolation of Nipah virus from Malaysian Island flying-foxes. *Microbes and Infection* 4 (2002) 145-151
7. Wang L. et al. Molecular biology of Hendra and Nipah viruses. *Microbes and Infection* 3 (2001) 279-287

〔 国立感染症研究所獣医科学部 作成 〕

マレーシア・シンガポールにおけるニパウイルス感染症の流行



バングラデシュにおけるニパ/ヘンドラ様ウイルス感染症の流行



① 2003年1月 Meherpur地区
患者13名 (9名死亡)

② 2001年4～5月 Naogaon地区
患者12名 (8名死亡)

③ 2004年1月中旬～
Rajbari, Manikganj地区

患者66名
死者20名 (大半が小児)

CDCがニパ/ヘンドラ様ウイルスを分離



2月5日より WHO調査チーム現地へ