

1. ウエストナイル熱

倉根 一郎

ウエストナイルウイルスはフラビウイルス科、フラビウイルス属のウイルスであり、自然界においては鳥と蚊によって感染環が成立し維持されている。ヒトは感染蚊に吸血されることによって感染する。ヒトにおいて顕性感染は感染者の約20%であり、多くは急性熱性疾患であるウエストナイル熱の症状を呈する。感染者の約150人に1人において脳炎髄膜炎を発症する。アフリカ、ヨーロッパ、中東、中央アジア、西アジア、オーストラリア、北アメリカ等広い地域に分布している。特に米国においては、1999年初めて患者発生が報告され、2002年には4000人を越える患者と、280人を越える死亡者が報告される大流行となった。ヒト用のワクチンはなく、特異的な治療法もない。日本にとっては、今後輸入感染症としての注意が必要であるし、またウイルスの日本国内への侵入についてもそれに備えた対策を確立しておくべき感染症である。

1. はじめに

ウエストナイルウイルスは約65年前に初めて分離されその存在が明らかとなったウイルスであり、フラビウイルス科フラビウイルスに属する。フラビウイルス属は約70種のウイルスを含むが、そのうち約40種のウイルスはヒトに病原性を有する。ウエストナイルウイルスはデングウイルス、日本脳炎ウイルス、黄熱ウイルス、ダニ媒介性脳炎ウイルスと並び、世界的に大きな問題となるフラビウイルスの一つといえる。日本においてはウエストナイルウイルスの侵入や、輸入患者の報告もなかったため、あまり話題とならなかったウイルスであったが、1999年米国での初めての患者発生、2002年の大流行により大きな注目をあつめるようになった。

2. ウエストナイルウイルス

ウエストナイルウイルスは1937年、ウガンダのウエスト

ナイル地区で、発熱した女性から分離されたウイルスである。ウエストナイルウイルスはフラビウイルス科、フラビウイルス属に属するウイルスである。直径約50nmでエンベロープを有する球形のウイルスである。エンベロープは糖蛋白 (E 蛋白) と膜蛋白 (M 蛋白) の2種類の蛋白を有する。内部には直径30nmのコア蛋白よりなるカプシッドを有する。

ゲノムは約11kbのプラス1本鎖RNAである。5'末端には約100塩基からなる非翻訳領域があり、3'末端には約600塩基からなる非翻訳領域がある。5'末端にキャップ構造を持ち3'末端はポリアデニル化されていない。C, PreM, Eの3種類の構造タンパク遺伝子が5'末端側にあり、NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5の7種類の非構造タンパク遺伝子が3'末端側にある。ウエストナイルウイルスゲノムはmRNAとして働く。一つの大きな翻訳可能領域を含み、5'末端側からの翻訳で大きなポリ蛋白を作る。このポリ蛋白は宿主細胞のシグナルペプチダーゼ、あるいはウイルス蛋白自身のプロテアーゼ作用により切断され、3つの構造蛋白であるコア (C), PrM, エンベロープ (E) 蛋白と7つの非構造蛋白 NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5ができる。PrM蛋白はウイルス成熟の過程で切断されM蛋白となる (図1)。各蛋白の機能については断片的にしか解明されていない (表1)。他のフラビウイルスの知見から、E蛋白は中和抗体、赤血球凝集阻止 (HI) 抗体が認識する蛋

国立感染症研究所ウイルス第一部
(〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1)

West Nile fever

Ichiro Kurane

Department of Virology 1, National Institute of Infectious Diseases

1-23-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8640 Japan

TEL: 03-5285-1111

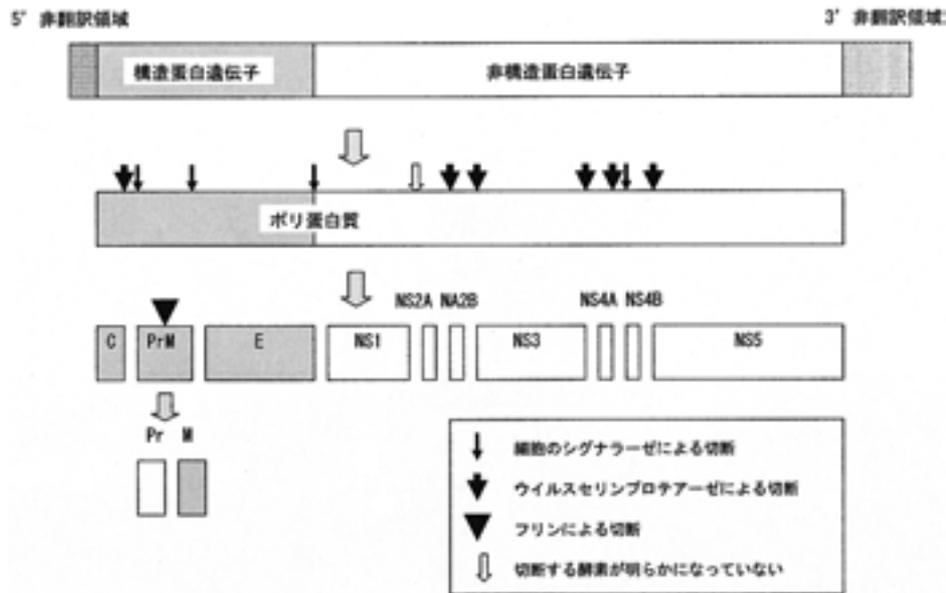


図1 ウエストナイルウイルスの遺伝子構造

表1 ウエストナイルウイルス各蛋白の機能（他のフラビウイルスの解析も含む）

蛋白	存在場所	分子量 (kDa)	機能	主たる免疫学的特徴
C	カプシッド	9-12	RNA と結合	
PrM	前駆膜蛋白	18-19		抗体による防御免疫
M	膜蛋白	7-9	E 蛋白の融合能の制御	感染増強抗体
E	エンベロープ	55-60	レセプターとの結合膜融合	防御免疫の主体 中和抗体 感染増強抗体 HI 抗体 T 細胞エピトープ 抗体による防御免疫
NS 1	非構造蛋白	42-50	RNA 複製とウイルスの成熟	抗体による防御免疫
NS 2 A	非構造蛋白	18-22		
NS 2 B	非構造蛋白	13-15	NS 3 のプロテアーゼ機能と関連	
NS 3	非構造蛋白	67-70	プロテアーゼ ヘリカーゼ	T 細胞エピトープ
NS 4 A	非構造蛋白	16		
NS 4 B	非構造蛋白	27-28		
NS 5	非構造蛋白	104-106	ポリメラーゼ	

白であり防御免疫誘導の主体となる蛋白である。NS 3 はヘリカーゼ活性とプロテアーゼ活性を有し、NS 5 は RNA ポリメラーゼと考えられている。

フラビウイルスは抗原性から 8 つの抗原群に分類されているがウエストナイルウイルスは日本脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルス、マレー溪谷脳炎ウイルス等とともに日本脳炎抗原型群に属する¹⁾。

3. ウエストナイルウイルス感染の進展

ウエストナイルウイルスが感染蚊の吸血によりヒトの体内に入った後の感染の進展については必ずしも完全に解明されていない。しかし、感染後最初のウイルス増殖は局

所の皮膚、あるいは局所リンパ節で起こると考えられている²⁾。増殖したウイルスは一次ウイルス血症を呈し、ウイルスは全身の網内皮系細胞に感染し増殖し、二次ウイルス血症を呈する。感染者によっては、ウイルスが血行性に中枢神経系に感染し脳髄膜炎の病態を引き起こす。

4. 臨床症状

ウエストナイルウイルス感染の多くは不顕性感染に終わり、顕性感染の割合は約 20% と報告されている³⁾。潜伏期間は 2-14 日（多くは 2-6 日）であり発熱（通常 39 度以上）で発症する。発熱、頭痛、背部の痛み、筋肉痛、食欲不振、吐気などの症状を有するが、これらの急性症状は 3-6 日



図2 世界におけるウエストナイルウイルスの分布地域

で消失する^{3,4)}。従来約半数で発疹が胸部，背，上肢に認められるとされていたが，米国の患者では約20%に認められる程度である。リンパ節腫脹が通常認められる。この急性熱性疾患はウエストナイル熱とよばれる。

感染者の150人に1人が脳炎（髄膜脳炎），髄膜炎を発症する。米国では神経症状を呈した患者の58-69%が脳炎（髄膜脳炎）であり，31-42%が髄膜炎であった。脳炎（髄膜脳炎）は頭痛，高熱，方向感覚の欠如，麻痺，昏睡，痙攣，等の症状を示す。脳炎は高齢者に多く，死亡率は重症患者の4-14%である。従って，ウエストナイルウイルスに感染して死亡する率は約1000人に1人である。米国における脳炎患者においては約50%に筋力低下，10%では弛緩性麻痺がみられ比較的特徴的な症状として報告されている^{4,5)}。

5. ウエストナイルウイルスの分布（図2）

ウエストナイルウイルスは1999年以前にはアフリカ，ヨーロッパ，中東，中央アジア，西アジアなど東半球の広い地域に分布していることが知られていた。しかし，1999年米国ニューヨーク市で西半球においてはじめてのウエストナイルウイルス感染が報告され，その後北米大陸の広範な地域に広まった。オーストラリアに存在するクンジンウイルスはウエストナイルウイルスのサブタイプであると考えられている。従って，ウエストナイルウイルスは現在南米，東アジア，東南アジア等を除く世界のほとんどの地域に分布していることになる。

ウエストナイルウイルスは遺伝子解析によりに2つの系統に分類される。Lineage 1はアフリカ，インド，ヨーロッパ，アジアおよび北アメリカなどで分離されている株とクンジンウイルスを含んでいる。Lineage 2は動物の地方病としてアフリカに存在するがヒトには病原性を有しないと考えられている。

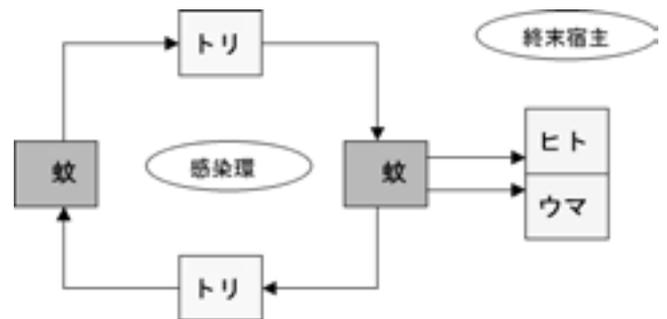


図3 ウエストナイルウイルスの感染環

6. ウエストナイルウイルスの感染環

ウエストナイルウイルスは自然界においては鳥と蚊の間で感染環が形成され維持される（図3）。ウイルスは媒介動物である感染蚊の吸血により鳥に伝播される。鳥は感染後1-4日の間に高いウイルス血症を起こし，その鳥を吸血した蚊が感染することにより感染環が維持される。鳥類においてはアオカケス，ムクドリ，スズメ，カラス，イエマシコ，コマツグミ等で特に高いウイルス血症が起こることが報告されている⁶⁾。一方，蚊としてはイエカ属が主要な媒介蚊とされているがヤブカ属等の蚊も媒介蚊となりうる。これまでに約40種の蚊が媒介しうることが報告されている。成熟蚊の越冬，経卵性伝播によるウイルスの維持の報告もあるが，自然界におけるウエストナイルウイルスの維持に果たす役割は明らかではない。ダニからのウエストナイルウイルスの分離も報告されているが，ダニのウエストナイルウイルスの維持に果たす役割も明らかではない。ヒトやウマは終末宿主であり，低レベルのウイルス血症が認められるのみである。通常ヒトや馬は感染しても吸血した蚊が感染することはなく，従って感染源となることはな

いと考えられている。

7. ウエストナイル熱・脳炎の流行地域の拡大

アフリカ、ヨーロッパ、西アジアにおいては1994年以前も時にウエストナイル熱のヒトや動物での発生が報告されていたがあまり大きな流行ではなかった。しかし、1994年以降各地で比較的大きなウエストナイル熱・脳炎の流行が起こっている。特にルーマニア(1996-1997年)、ロシア(1999年)、イスラエル(2000年)においては数百人規模のウエストナイル熱、脳炎の患者発生が報告されている⁷⁻⁹⁾。

米国においては1999年初めてウエストナイル熱患者がニューヨーク市において報告された。その後ニューヨーク市及び周辺で62人の患者発生が報告された。2000年には21人、2001年には66人の患者が報告された。ヒト、蚊、鳥、その他の動物いずれかにおいてウエストナイルウイルスの侵淫が示された地域は1999年以降拡大し、2000年には大西洋沿岸の州、2001年には中西部、南部の州へとひろがった⁵⁾。

2002年にはウイルス侵淫地域はさらに、アメリカ大陸西部にも拡大し、ウエストナイルウイルス感染と診断されたヒト4,156人、死亡者284人が報告された。患者は全米40州で報告されており、25州では本ウイルス感染による死亡者の報告がなされている。ヒト、蚊、鳥、馬等の動物いずれの調査においてもウエストナイルウイルスの侵入が報告されなかったのはオレゴン州、ネバダ州、ユタ州、アリゾナ州、アラスカ州、ハワイ州のみであり、米国においては大西洋岸から太平洋岸に至るほぼ全域にウエストナイルウイルスが侵入したと考えられる状況であった。2002年は非常に早い速度でウエストナイル熱・脳炎の患者発生が広がったことになる。患者数を州別に見ると、中西部のイリノイ州、ミシガン州、オハイオ州、インディアナ州、ミズリー州、および南部、南西部のルイジアナ州、ミシシッピ州、テキサス州からの報告が多いことが注目される。

患者発生を月別にみると1999年、2000年は7-9月に患者発生が限られていた。しかし、2001年、2002年には夏期に患者発生が多い傾向は変わらないものの、冬期にも患者発生が報告されている。これは、ウイルス侵淫地域が拡大し、冬期にも比較的温暖で蚊の活動が維持される地域にもウイルスが侵入したことによると考えられる。従って、今後も患者発生は季節性を持ちながらも一年を通じてウエストナイルウイルス感染者が出るのが予想される。

2001年にはカナダへのウエストナイルウイルスの侵入が報告された。2002年は5州でウイルスの活動が、3州で329人の患者発生、うち20人の死亡が報告されている。さらに2001年カリブ海ケイマン諸島、2003年メキシコへの侵入も報告されており、米国のみでなく北アメリカ大陸のより広い地域に広まった可能性がある。本年(2003年)6月現在、米国では24州で、すでに蚊や動物、鳥の調査においてウエストナイルウイルスの活動が報告されているし、カナダに

においてもウエストナイルウイルス感染による死亡鳥の報告がなされている。両国とも2003年6月現在患者発生の報告はまだなされていないが、本年も十分な注意が必要である。

1999年以降に北アメリカで流行しているウイルスは、塩基配列からイスラエルにおいて分離されたものと類似のウイルスであったことから、イスラエルあるいはその周辺のウイルス株が米国に侵入したものと考えられている。米国にウエストナイルウイルスが侵入した経路は明らかにされていないが、感染鳥、感染蚊、感染したヒト(ヒトが感染源になることは通常起こらないとされているが、免疫不全患者等ではこの可能性が完全に否定されたわけではない)を介した侵入が考えられている。

8. 感染蚊以外の経路によるヒトへの感染

上述のようにヒトは通常、感染蚊の吸血によってウエストナイルウイルスに感染し、ヒトからヒトへの感染は通常起こらない。しかし、米国においてはこのような通常の感染経路とは異なる経路での感染が報告された。まず、輸血によって感染したと考えられる例が報告されている¹⁰⁾。米国疾病管理予防センター(Center for Disease Control and Prevention)の報告によれば輸血によるウエストナイルウイルス感染を疑われる症例が2002年8月28日から2003年3月1日に61例報告された。調査の結果このうち21例は輸血によるウエストナイルウイルス感染と確認された。確認された21例中ウエストナイル脳炎12例、ウエストナイル熱1例であり、発症は輸血後2-21日(中央値11日)であった。また、臓器移植によって感染した可能性がある5例が報告されているが、このうち4例は同一のドナーから心臓、肝臓、腎臓(2人)の移植を受けていた¹¹⁾。他の1例は肝臓移植を受けた患者であった。さらに、母乳によってウエストナイルウイルスに感染した可能性がある新生児¹²⁾、経胎盤感染を疑われる新生児症例も報告されている¹³⁾。仮に、日本国内にウエストナイルウイルスが侵入した場合には、このような感染経路も問題となる可能性がある。また、患者検体を検査していた研究者が指を刺して感染した例、感染した死亡鳥を検査していた研究者が解剖中に指に傷をつけ感染した例も報告されているので、医療従事者や研究者は注意が必要である¹⁴⁾。

9. 病原体・血清診断(図4)

ウエストナイル熱・脳炎の確定診断には、病原体・血清診断が必須である。病原体診断としては血清や脳脊髄液から培養細胞を用いたウイルス分離が行われるが、あまり実用的とはいえない。RT-PCR法によるウエストナイルウイルス遺伝子の検出がより実用的といえる。ウイルス遺伝子は発症早期の血液または脳脊髄液において検出可能である。

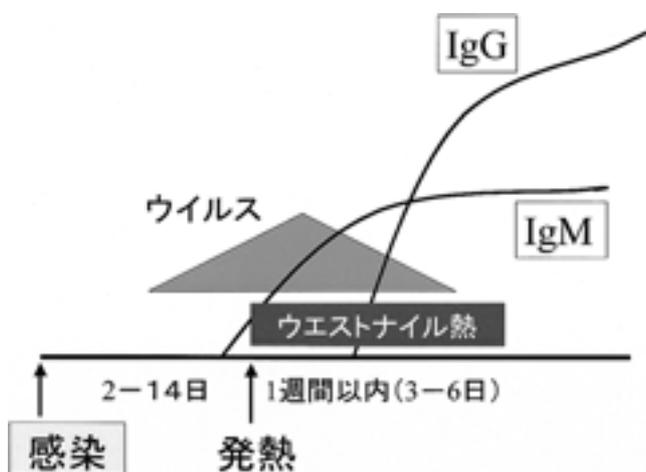


図4 ウエストナイルウイルス感染の進展と抗体反応

血清診断としては、IgM 捕捉 ELISA 法による特異的 IgM の検出が実用的である。一般的には特異的 IgM の検出によって、一検体によってもウエストナイルウイルス感染を診断できるとされている。しかし、ウエストナイルウイルス感染による特異的 IgM 抗体はヒトによっては半年以上持続することが知られているので、確認のためには IgM 抗体の検出においても、急性期と回復期を比較し、回復期における抗体価の上昇を認める必要がある。IgG-ELISA 法、中和試験、赤血球凝集抑制 (HI) 試験により IgG 場合には、急性期と回復期を比較し、回復期における IgG 抗体価の上昇を確認する必要がある。

ウエストナイルウイルスは日本脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルス、マレー-溪谷脳炎ウイルス等とともにフラビウイルス属において日本脳炎抗原群に分類されることから明らかなように、ウエストナイルウイルス感染によって誘導される IgM, IgG 抗体はいずれも日本脳炎抗原群のウイルスと交叉する。特に、日本においては日本脳炎ウイルスとの交叉反応が血清診断上問題となりうる。検出される抗体の交叉の程度はどの検査法を用いるかによって異なるが、IgM 捕捉 ELISA 法や中和試験では、交叉反応は特異的抗体反応に比べ低い。このため IgM 捕捉 ELISA 法や中和試験においては、日本脳炎ウイルスとウエストナイルウイルス両抗原を並列して用いることによりウエストナイルウイルス感染と日本脳炎ウイルス感染を鑑別が可能である。ウエストナイルウイルスとデングウイルスは交叉反応が低いため、血清反応においても比較的容易に区別可能である。

10. 診断と治療

現時点でウエストナイルウイルスの日本への侵入はおこっていない。従って、臨床診断においてはウエストナイルウイルス侵淫地域を2週以内に訪問した経歴があること、

あるいはこの地域からの訪問者であること等の確認が重要である。ウエストナイル熱の特異的な治療法はなく、対症療法が主体である。ウエストナイル脳炎の治療も一般的なウイルス脳炎の治療に準ずる。

11. 予防と対策

現在ウエストナイルウイルスに対するヒト用ワクチンは実用化されていない。予防としてウエストナイル熱発生地域においては蚊との接触を防ぐことが重要である。具体的には長袖、長ズボンを着用し肌を露出しないこと、蚊よけのネットを使用すること、蚊の吸血時間を考慮した行動をとること、N, N-diethyl-3-methylbenzamide (DEET) を含む忌避剤を使用すること等である¹⁵⁾。米国における流行時には脳炎患者の多くが高齢者であったことから、特に高齢者は注意を要する。日本脳炎ワクチンのウエストナイルウイルスに対する防御免疫誘導能については、動物実験においては防御効果を示す報告もなされている。しかし、ヒトにおける防御効果を示す報告はなく、現段階においては、日本脳炎ワクチンはあくまで日本脳炎に対するものと理解すべきである。ウエストナイルウイルスに対するワクチンの開発は黄熱-ウエストナイルキメラワクチン、DNA ワクチン、不活化ワクチンの開発が進められているがいずれもヒトへの実用化には時間がかかると考えられる。

仮にウエストナイルウイルスが国内に侵入した場合には、上記のような個人としての注意とともに、蚊の防除対策が重要となる。また、米国において死亡鳥、特に死亡カラスのサーベイランスがウエストナイルウイルスの侵入や活動を予想する手段として有効であることが報告されていることから、死亡鳥のサーベイランス強化も重要である¹⁶⁾。

12. ウエストナイル熱の法律上の取り扱い

ウエストナイル熱は「感染症の予防および感染症の患者に対する医療に関する法律 (感染症法)」において、平成14年新たに全数把握対象の四類感染症に指定された。感染症法において四類感染症に指定されたことに伴い、本感染症を診断した医師は7日以内に保健所に届け出なければならない。

13. おわりに

米国、カナダでは2003年6月現在ウエストナイル熱患者発生の報告はまだないが、すでに多くの州でトリ、蚊、動物いずれかでウエストナイルウイルスの感染が確認され、ウイルスの活動が示唆されている。フランスにおいては2002年、米国からのウエストナイルウイルス感染患者輸入症例があったことが報告されている¹⁷⁾。日本においてはこれまでウエストナイル感染患者は認められていないが、今後輸入感染症としての注意が必要であるし、またウイルス

の日本国内への侵入についてもそれに備えた対策を確立しておくべき感染症である。

文 献

- 1) Monath TP, Tsai TF. Flaviviruses. In *Clinical Virology* (Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG eds.) p1097-1151. ASM press, Washington, DC 2002
- 2) Deubel V, Fiette L, Gounon P et al. Variations in biological features of West Nile viruses. *Ann NY Acad Sci* **951** : 195-206, 2001.
- 3) Campbell GL, Marfin AA, Lanciotti RS et al. West Nile Virus. *Lancet Infect. Dis.* **2** : 519-529, 2002.
- 4) Petersen LR, Marfin AA. West Nile Virus : a primer for clinician. *Ann Internal Med.* **137** : 173-179, 2002
- 5) Weiss D, Carr D, Kellachan J et al. Clinical findings of West Nile virus infection in hospitalized patients, New York and New Jersey, 2000. *Emerg Infect Dis* **7** : 654-658, 2001
- 6) Komar N, Langevin S, Hinten S, et al. Experimental infection of North American birds with the New York 1999 strain of West Nile virus. *Emerg Infect Dis* **9** : 311-322, 2003
- 7) Platonov AE, Shipulin GA, Shipulina OY et al. Outbreak of West Nile virus infection, Volgograd Region, Russia, 1999. *Emerg. Infect. Dis.* **7** : 128-132, 2001
- 8) Tsai TF, Popovici F, Cernescu C, et al. West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania. *Lancet* **352** : 767-771, 1998
- 9) Weinberger M ; Pitlik SD, Gandacu et al. West Nile fever outbreak, Israel, 2000 : Epidemiologic aspects. *Emerg. Infect. Dis.* **7** : 686-691, 2001
- 10) FDA. Guidance for industry. Revised recommendation the assessment of donor suitability and blood product safety in case of known or suspected West Nile virus infection. In <http://www.fda.gov/cber/gdlns/wnvguid.htm>
- 11) Iwamoto M, Jernigan DB, Guasch A, et al. Transmission of West Nile virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med* **248** : 2196-2203, 2003.
- 12) CDC. Possible West Nile virus transmission to an infant through breast feeding ? Michigan, 2002. *MMWR* **51** : 877-878, 2002
- 13) CDC. Intrauterine West Nile virus infection-New York, 2002. *MMWR* **51** : 1135-1136, 2002.
- 14) CDC. Laboratory-acquired West Nile virus infections-United States, 2002. *MMWR* **51** : 1133-1135, 2002
- 15) Fradin MS, Day JF. Comparative efficacy of insect repellents against mosquito bites. *N Engl J Med* **347** : 13-18, 2002.
- 16) Guptill SC, Julian KG, Campbell GL, et al. Early-season avian death from West Nile virus as warning of human infection. *Emerg. Infect. Dis.* **9** : 483-484, 2003.
- 17) Charles PE, Zeller H, Bonnette B, et al. Imported West Nile virus infection in Europe. *Emerg. Infect. Dis.* **9** : 750, 2003