

4. ニパウイルス感染症

加 来 義 浩

国立感染症研究所 獣医科学部

ニパウイルス(NiV)感染症は、1998年～99年にかけてマレーシア、シンガポールで初めて発生し、ヒトに致命的な急性脳炎、ブタに主に呼吸器感染症の流行をもたらした新興の人獣共通感染症である。両国合わせて265名の感染者、105名の死亡者(致死率40%)が報告された他、ブタの大量殺処分によりマレーシアの養豚産業は壊滅的な打撃を受けた。本ウイルスの自然宿主はオオコウモリであり、オオコウモリからブタに感染したウイルスが、その後ヒト、イヌ、ネコなどに伝播したと考えられている。99年5月以降、本症の発生報告はなかったが、2004年になりバングラデシュで二度の流行が報告され、合計で感染者は57名、死者は43名(致死率75%)を数えた。バングラデシュにおける流行にブタの関与は認められておらず、ニパウイルスがオオコウモリ→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ている。本稿では、マレー半島、バングラデシュ両地域における本症の流行を比較し、これまで明らかになっている疫学的背景と、現在のウイルス学的研究の進展状況を紹介する。

はじめに

ニパウイルス(NiV)感染症は、1998年～99年にかけてマレーシア、シンガポールで初めて発生し、ヒトに致死的な急性脳炎、ブタに主に呼吸器感染症の流行をもたらした新興の人獣共通感染症である。この期間に両国合わせて265名の感染者、105名の死亡者(致死率40%)が報告された。また、マレーシアでは約110万頭のブタが殺処分(全国のブタの約45%)され、1,800カ所以上の養豚場が閉鎖(全国の養豚場の約48%)されたことにより、同国の養豚産業は壊滅的な打撃を受けた。調査の結果、本ウイルスの自然宿主はオオコウモリであり、オオコウモリからブタに感染したウイルスが、その後ヒト、イヌ、ネコなどに伝播したと考えられている。

99年5月以降、本症の発生報告はなかったが、2004年の1～2月と3～4月にバングラデシュで二度の流行が報告された。1～2月の発生では感染者23名、死者17名、3～4月の発生では感染者34名、死者26名が報告され、致死率はそれぞれ74%、76%であった。これまでの調査では、流行にブタの関与は認められていないため、ニパウイルスがオオコウモリ→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ている。現在も調査成績の解析は進行中であり、詳細な報告が待たれるところである。

本稿では、マレー半島、バングラデシュ両地域における本症の流行を比較し、これまで明らかになっている疫学的背景と、現在のウイルス学的研究の進展状況を紹介する。

マレー半島における流行

マレー半島における本症の流行については、これまでに多くの優れたレビューが書かれており^{1,2)}、後述のバングラデシュにおける流行と比較する意味でもぜひ参照されたい。本稿では紙数の都合上、概説するにとどめる。

1) 経緯

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、屠場の労働者である

連絡先

〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1
国立感染症研究所 獣医科学部
TEL: 03-5285-1111
FAX: 03-5285-1179
E-mail: ykaku@nih.go.jp

表1 マレーシアの野生コウモリにおけるNiV中和抗体保有率
(1999年4月1日～5月7日における調査)

種名	検査頭数	中和抗体保有頭数 (保有率 [%])
大翼手亜目 (オオコウモリ)		
<i>Cynopterus brachyotis</i> (コイスガオフルーツコウモリ)	56	2 (4)
<i>Eonycteris spelaea</i> (ヨアケオオコウモリ)	38	2 (5)
<i>Pteropus hypomelanus</i> (ヒメオオコウモリ)	35	11 (31)
<i>Pteropus vampyrus</i> (ジャワオオコウモリ)	29	5 (17)
<i>Cynopterus horsefieldi</i> (ホースフィールドフルーツコウモリ)	24	0
<i>Ballionycteris maculata</i> (ホシバナフルーツコウモリ)	4	0
<i>Macroglossus sobrinus</i> (ヒルシタナガコウモリ)	4	0
<i>Megaerops ecaudatus</i> (オナシフルーツコウモリ)	1	0
小翼手亜目 (コガタコウモリ)		
<i>Scotophilus kuhlii</i> (アジアコイエローハウスコウモリ)	33	1 (3)
<i>Rhinolophus affinis</i> (ナカキクガシラコウモリ)	6	0
<i>Taphozous melanopogon</i> (クロヒゲツームコウモリ)	4	0
<i>Taphozous saccolaimus</i> (プライスツームコウモリ)	1	0
<i>Hipposiderus bicolor</i> (フタイロカグラコウモリ)	1	0
<i>Rhinolophus refulgens</i> (キクガシラコウモリ属 和名不明)	1	0
合計	237	21

Johara et al. (2001)³における Table を改変

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。ウイルスの発見を受け、マレーシア政府は99年3月下旬より、ヒト、ブタを含む家畜、野生動物の血清疫学調査および全国的な養豚場のスクリーニングを行った。その結果、殺処分されたブタは約110万頭、閉鎖された養豚場は1,800カ所以上にのぼり、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同年5月に流行は終息したが、最終的に感染者265名、死亡者105名を数え、致死率は40%に及んだ。

2) 感染経路

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(表1)³⁾ほか、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。また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⁴⁾。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、そこで増幅したウイルスがヒトを含めたほかの動物に伝播したと考えられている。さかのぼり調査の結果、すでに97

年におけるマレーシア北部の脳炎患者より NiV 抗体が検出されているが、養豚労働者の間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って、感染が全国に拡大したと考えられる。医療関係者、ブタの殺処分に関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、きわめてまれであると考えられた。

バングラデシュにおける流行

2004年のバングラデシュにおける流行については、現在も疫学的・ウイルス学的な解析が進行中であり、詳細な報告が待たれている。以下に、これまでに公表されている情報⁵⁾をもとに発生状況をまとめた。

1) 経緯

[流行1:2004年1～2月]

1月17日～21日:バングラデシュ Rajbari 地区 (図1) Goalanda にある病院に、7人の子供(2～15歳)と、28歳の女性(2歳児の母親)が入院した。いずれも発熱および神経症状を呈し、入院直後から数日以内に死亡した。患者は、互いに1kmほど離れた場所に暮らす2世帯の住民であった。

1月21日:Goalanda 衛生当局は感染症に関する警報を発令した後、中央政府に状況を報告した。翌22日、同国健康省傘下の疫学疾病管理研究所 (IEDCR)、バングラデシュ国際下痢性疾患研究センター (ICDDR.B) および WHO バングラデシュ事務所から成る合同調査チームがGoalanda

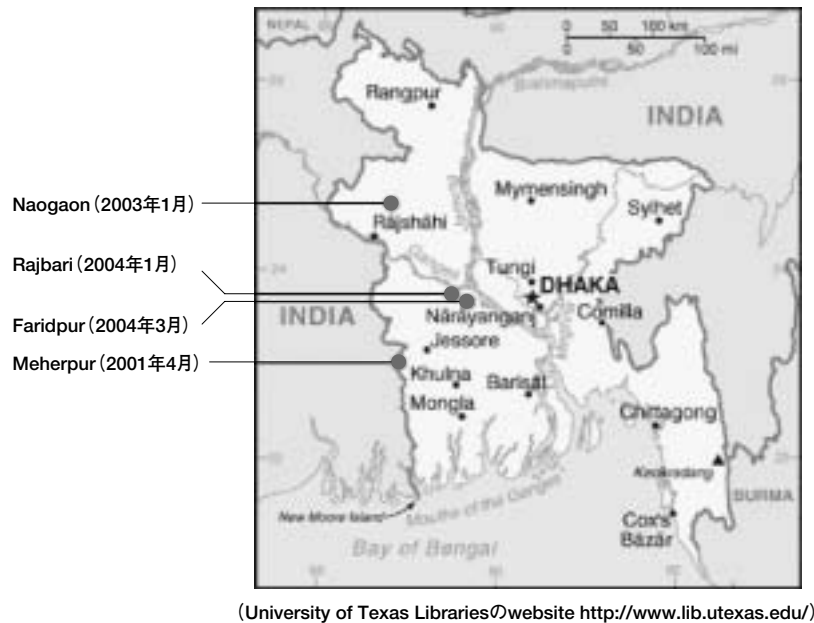


図1 バングラデシュにおけるニパウイルス感染症の発生

に派遣された。合同調査チームは、22日～27日にかけて現地検体を採取し、米国疾病管理対策センター（CDC）特殊病原体部（SPB）に送付した。

2月4日：CDC-SPBにおける検査の結果、ELISAにより8名の死亡患者のうち5名からニパウイルス特異的なIgMが検出され、2名からはニパ様ウイルスが分離された。またRT-PCRにおいて増幅された遺伝子の配列は、マレーシアで分離されたニパウイルスと約95%の相同性を示しており、本発生の病因はニパウイルスであると考えられた。

2月5日：バングラデシュ健康省、WHO、Global Outbreak Alert and Response Network（GOARN）の専門家から成る合同調査チームが、サーベイランスによる患者の洗い出しを開始した。（患者の認定基準については、後述の[注]を参照。）

2月23日：調査チームによりFaridpur、Golpagonj、Manikgonj、Joypurat、Naogaon、Rajbariの6つの地区（図1）に感染が広がっていることが確認された。全地区の感染者は23名、死者は17名、致死率は74%であった。感染者の大半は首都ダッカの病院で経過観察が行われた。実験室内診断でニパウイルス感染が確定した患者11名の多くには共通の症状として、発熱（11/11：11名のうち11名）、頭痛（4/11）、嘔吐（5/11）、めまい（5/11）、意識状態の変化（全体的または部分的な意識の消失）（11/11）、昏睡（9/11）、局所の神経症状（3/11）、見当識障害・幻覚（4/11）、癲癇発作（8/11）、呼吸障害（6/11）、咳・風邪様症状（3/11）が見られた。

[流行2：2004年3月～4月]

4月19日：健康省はFaridpur地区（図1）におけるニパウイルス感染症患者の集団発生を報告した。発生は3月中旬より始まり、5月の流行の終息宣言までに感染者数34名（実験室確定例16名）、死者26名が報告され、致死率は76%であった。

2) 感染経路

[2004年1月～2月の流行]

感染者23名のうち20名が1月12日～25日の限られた時期に集中して発症したことから、感染源は共通である可能性が示唆された。マレーシアの事例ではブタが流行拡大に関与していたが、バングラデシュではブタを含む他の哺乳類に病気の流行が認められなかった。一方、最初の患者が発見されたGoalandaの感染者12名のうち9名は19歳以下の少年（男子）であり、夜明け前に木に登り果実を採集して食べていたことから、「夜中にオオコウモリが餌としたものと同じ果実を食べることによって感染したのではないか」という仮説が立てられた。発生した村の周囲の家畜や野生動物を検査したところ、これまでに数種のオオコウモリにニパウイルス感染の証拠が見ついている。しかし、現在のところオオコウモリがヒトへの直接の感染源であったかは明らかにされていない。

[2004年3月～4月の流行]

IEDCR, ICDDR.B と WHO バングラデシュ事務所の合同チームによる調査により、全ての患者が Guha Laksmipur 村に居住しており、村の宗教的指導者（患者）と接触があったことが確認された。感染の拡大は患者との直接接触によることが疑われているが、詳細はまだ明らかにされていない。

流行の疫学的背景および対策

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考えられている^{1,2)}。また1995～96年にかけて、マレー半島ではエルニーニョ現象の影響で降水量が減少し、山火事が多発したことにより、オオコウモリの生息域とヒト社会が接近したのではないかと、との指摘もなされている²⁾。ブタが感染拡大に重要な役割を担ったことを踏まえて、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。マレーシアでは99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作ることは制限され、養豚場内に果樹を植えないなどの指導がなされている。

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。

これまでに、マレーシア、バングラデシュ、カンボジア⁶⁾、において、オオコウモリから抗ニパウイルス（あるいはニパ様ウイルス）抗体が確認されていることから、対策には国境を越えた取り組みが求められている。養豚地域と果樹園、熱帯雨林を近接させないための土地利用に関する合意形成のほか、一般市民向けにオオコウモリが NiV の感染源となることや衛生レベルの向上に関する啓蒙を進めることも必要であろう。現時点では、ワクチン等の特異的な予防法は実用化されていないことから、オオコウモリの生態やオオコウモリにおける NiV（あるいはニパ様新興パラミクソウイルス）の浸潤状況を把握し、オオコウモリの生息地域とヒト社会の無計画・無防備な接触を避けることが対策の基本と考えられる。

ニパウイルス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。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15-18 nmの突起を伴う二重構造 ("double-fringed") が認められること、③細胞・動物種の宿主域が広いこと、などが挙げられる。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。

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報告されるようになった。これまで、パラミクソウイルスでは「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/STAT2 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⁸⁾。V蛋白 STAT 結合領域も同定され、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。また、NiV の F, G 蛋白を組み込んだワクチ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⁹⁾、ワクチン開発につながる成果として期待されている。その他にも、ゴールデンハムスターがヒトの急性ニパウイルス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¹⁰⁾、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。

おわりに

本症のみならず、人獣共通感染症の防疫の基本は、自然宿主における病原体の浸潤状況を把握するとともに、ヒト・動物で発見された異常（あるいは感染の徴候）に関する情報を、迅速に国内外のさまざまなレベルで共有することにある。

バングラデシュでは2004年5月から本稿執筆時点（2004年11月末）までに新たな流行は認められていない。しかし、バングラデシュ政府は2004年2月の流行のさなか、2001年 (Meherpur: 図1)、2003年 (Faridpur: 図1) にも同国内で小規模のニパウイルス感染症の発生事例があったことをさかのぼって報告しており¹¹⁾、今後も同国周辺を含むオオコウモリ生息地域において、本症の再発生に対して継続的

に注意を払う必要があると考えられる。

わが国では2003年11月の感染症法改正に伴い、本症を第4類感染症に指定するとともに、全てのコウモリ類を輸入禁止動物に指定した。一方、家畜衛生領域においても、家畜伝染病予防治法のもとで監視伝染病（届出伝染病）に指定されている。

[注]バングラデシュにおける「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

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
- 3) Johara, M. Y., Field, H., Rashdi, A. M., Morrissy, C., van der Heide, B., Rota, P., bin Adzhar, A., White, J., Daniels, P., Jamaluddin, A. and Ksiazek, T. Nipah virus infection in bats (Order Chiroptera) in Peninsular Malaysia. Emerging Infectious Diseases 7: 439-441, 2001
- 4) Chua K. B., Koh, C. L., Hooi, P. S., Wee, K. F., Khong, J. H., Chua, B. H., Chan, Y. P., Lim, M. E., Lam, S. K. : Isolation of nipah virus from Malaysian island flying-foxes. Microbes and Infection 4: 145-151, 2002
- 5) Nipah virus outbreak(s) in Bangladesh, January-April 2004 WHO Weekly Epidemiological Record 79 (17): 168-171, 2004
- 6) Emerging Infections Diseases 8 : 987-988 (2002) Antibodies to Nipah-Like Virus in Bats (Pteropus lylei), Cambodia, James G. Olson, Charles Rupprecht, Pierre E. Rollin, Ung Sam An, Michael Niezgod, Travis Clemins, Joe Walston, and Thomas G. Ksiazek
- 7) Wang, L., Harcourt, B. H., Yu, M., Tamin, A., Rota, P. A., Bellini, W. J., Eaton, B. T. : Molecular biology of Hendra and Nipah viruses. Microbes and Infection 3: 279-287, 2001
- 8) 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
- 9) Guillaume, V., Contamin, H., Loth, P., Georges-Courbot, M.-C., Lefevre, 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
- 10) Wong, K. T., Grosjean, I., Brisson, C., Blanquier, B., Fevre-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
- 11) Hsu VP, Hossain MJ, Psrashar UD, Ali MM, Ksiazek TG, Kuzmin I, Niezgod M, Rupprecht C, Bresee J, Breiman RF. : Nipah Virus Encephalitis Reemergence, Bangladesh, : Emerging Infections Diseases 10 : 2082-2087, 2004.

Nipah Virus Infection

Yoshihiro Katu

Department of Veterinary Science
National Institute of Infectious Diseases
1-23-1, Toyama, Shinjuku, Tokyo 162-8640, Japan
E-mail : ykaku@nih.go.jp

Nipah virus (NiV), emerged in Peninsular Malaysia, caused an outbreak of severe febrile encephalitis in humans and respiratory diseases in pigs between 1998 and 1999. By May of 1999, the death of 105 humans and the culling of about 1.1 million pigs were reported. Fruitbats of Pteropid species were identified as the natural reservoir hosts. The epidemiological studies suggested that NiV was introduced into pig farms by fruitbats, and was then transmitted to humans (mainly pig farmers) and other animals such as dogs, cats and horses. In 2004, NiV reappeared in Bangladesh with greater lethality. In contrast to the Malaysia case, epidemiologic characteristics of this outbreak suggested the possibility of fruitbats-to-person, or person-to-person transmission. In this article, the epidemiological comparison between two outbreaks in Malaysia and Bangladesh, and the new-trends of virological studies of NiV will be discussed.