

4. ウエストナイル熱・脳炎

高崎 智彦

国立感染症研究所ウイルス第一部第二室室長

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、蚊によって媒介される。1937年にアフリカ・ウガンダで発熱患者から発見され、1999年には米国で初めて患者が報告された。ヒトにおける病態は、非致死性の急性熱性疾患であるウエストナイル熱と脳炎、髄膜炎、脊髄炎などの中枢神経系の症状を呈するウエストナイル脳炎がある。北米での主たる媒介蚊は、アカイエカ (*Culex pallens*)、ネッタイエカ (*Cx. quiquefasciatus*)、*Cx. restuans*、*Cx. salnarius*、*Cx. talsalis* などイエカ属のカであるが、媒介可能なカは60種以上である。米国での患者数は、1999年以降2007年までに27000人以上であり、カナダでの患者数も2002年以降、4600人以上の患者が報告されている。日本においても2005年9月に米国渡航者によるWN熱の輸入症例が初めて確認された。北米のウエストナイルウイルスは、依然として強い病原性を示しているが、2003年のテキサスとメキシコでの分離株の中には、弱毒株が存在することが報告されている。ウエストナイルワクチンの開発状況はヒト用のワクチンは開発中でまだ実用段階にはない。ウマ用のワクチンは、不活化ワクチンが2001年から使用され、DNAワクチン、キメラ生ワクチン、レコンビナントワクチンも認可されている。

1. はじめに

ウエストナイルウイルス (West Nile virus, WNV) はフラビウイルス科フラビウイルス属に属す、プラス一本鎖のRNAウイルスである。直径40-50nmの球形ウイルスで、エンベロープを有する。WNVはフラビウイルス属のウイルスの中でも特に脳炎を主症状とする日本脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルス、マレーバレー脳炎ウイルス等とともに日本脳炎血清型群に分類される¹⁻³⁾。WNVは1937年にアフリカ (ウガンダ) で発熱患者から分離されて以来、主にヒトの熱性疾患としてアフリカ、ヨーロッパ、西アジア、中東を中心に流行して来たがその流行は比較的散発的であった。しかしながら1999年に米国東部で初めて発生して以来、米国におけるウエストナイル熱・脳炎の流行は拡大し、2007年までに27,000人以上の患者が報告されている。

日本においてはこれまでにウエストナイルウイルスの流行は確認されていないが、2005年に米国渡航者によるWN熱の輸入症例が初めて確認された。ウエストナイル熱・脳炎は「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」で4類感染症に指定されており、当該疾患を診断した医師はただちに保健所を経由して都道府県知事に届け出ることが求められている。

2. 日本におけるWN熱の輸入症例

2005年10月3日に日本において初めて米国からの輸入症例が報告された¹⁾。患者は8月28日から9月4日まで米国に滞在した30代の男性で、帰国前夜から倦怠感を呈し9月5日から発熱、頭痛を認め9月8日には両上下肢に1mm大の紅斑丘疹が出現した。髄液所見からは髄膜炎の可能性は否定的であった。2日後には頭痛は残存したが、発熱はなく皮疹も消失した。米国出張中に蚊に刺され発熱、頭痛等の症状を呈したことからWN熱等の蚊媒介性感染症が疑われ、WNV感染の実験室検査を行った。抗WNV IgM抗体検査を行ったところ9月10日の急性期に採取した血清で弱陽性、9月20日の回復期に採取した血清で陽性を示した。抗日本脳炎ウイルス IgM抗体、抗デングウイルス IgM抗体はいずれも陰性であった。さらに両血清をペア血清とした中和試験では、9月10日の血清で抗体価80、9月20日

連絡先

〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1
国立感染症研究所ウイルス第一部第二室室長
TEL : 03-5285-1111
FAX : 03-5285-1188
E-mail : takasaki@nih.go.jp

Distribution of West Nile Virus

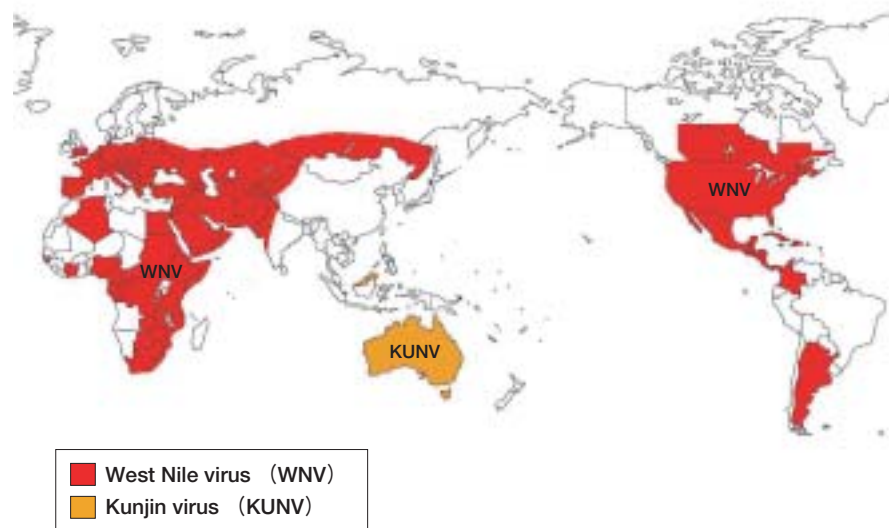


図1 世界におけるウエストナイルウイルスの分布

クンジンウイルスは、遺伝子解析による分類上ウエストナイルウイルスと考えられる。

の血清では抗体価640と8倍の上昇が認められた。日本脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルスに対する中和抗体価はいずれも40を超えずWNVに対する中和抗体価に比べ低値であった。以上の検査結果及び臨床所見より本症例は10月3日にWN熱と診断された。なおRT-PCR法による遺伝子検査ではWNV遺伝子は検出されなかった。本症例を経験した病院には、その後WN熱を心配した米国からの帰国者3名が受診し、1名がWNV IgM抗体、中和抗体ともに強く陽性でWNV感染があったことが確認されたが、本症例は9月6日に発熱しロサンゼルスでWN熱と診断され加療後、帰国していた女性で倦怠感が持続するため受診した症例で、受診時すでにほぼ治癒状態であった。

3. ウエストナイル熱・脳炎の流行状況

1) 世界のWNVの流行状況

WNVは1937年にウガンダのウエストナイル地域で発熱した女性から初めて分離された。その後WN熱はアフリカ、中東、ヨーロッパ、中央アジアなどで流行を繰り返してきたがいずれも小規模で散発的であった。しかしながら1994年にアルジェリアで約50人の患者、8人の死亡が確認されて以来1996年にルーマニア(1996-1998)、チェコ(1997)、コンゴ共和国(1998)、チェンジア(1997, 2003)、フランス(2000)、イスラエル(1997-2000)、グルジア(1998)、ロシア(1999-2007)、米国(1999-2007)、カナダ(2002-2007)、メキシコ(2003-)等で患者発生が報告されている²⁾。ウエストナイルウイルスは、現在図1の地図の如く東アジア、東南アジアを除く広

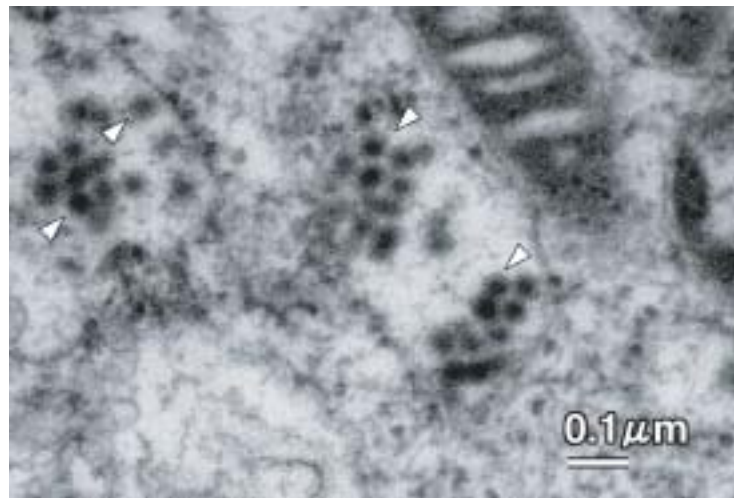
範囲な地域に分布している。

2) アメリカ大陸における流行

北アメリカ大陸におけるウエストナイル熱・脳炎の流行は1999年夏にニューヨーク州で始まった。その流行は年々大陸西部に拡大し、これまでに多数の患者と死者が報告されている。1999年にはニューヨーク州周辺で62人の患者が確認され、以来2000年にはアメリカ東海岸諸州で21人の患者が、2001年にはアメリカ東海岸から南部諸州、中西部で66人の患者が報告された。さらに2002年にはアメリカ大陸西部へ流行地域が拡大し、ウエストナイル熱患者4156人、死者284人が報告された。2006年までに米国疾病対策予防センター(CDC)に報告された患者総数は23,962人にのぼり、鳥類、動物、蚊の疫学調査によりアラスカ州、ハワイ州を除くすべての州でウエストナイルウイルスの活動が報告されている。2007年10月30日現在、米国では3195人の患者と87人の死者が報告され、カナダでは10月27日現在2325人の患者が報告されている。またメキシコ、カリブ海諸国、南米コロンビア、などの周辺諸国にもその状況は広がっており、2006年にはアルゼンチンで馬のWNV感染死亡例も報告されている³⁾。

4. ウエストナイルウイルスの構造と米国の流行株の性状

WNVはプラス一本鎖のRNAウイルスである。直径40-50nmの球形ウイルスで、エンベロープを有する(図2)。そのゲノムは約11kbである。5'末端には約100塩基、3'末



ウエストナイルウイルス (NY99株)

図2 ウエストナイルウイルス (NY99株) の電子顕微鏡写真(透過型電子顕微鏡, 超薄切片法)
直径約50nmのウイルス粒子が観察される(矢頭). Barは100nmを示す.

ウエストナイルウイルスの遺伝子構造

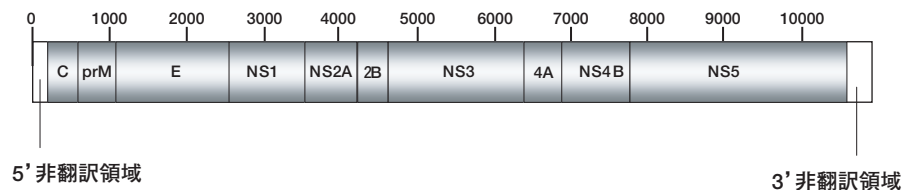


図3 ウエストナイルウイルスの遺伝子構造

ウエストナイルウイルス遺伝子は、約11kbのプラス1本鎖RNAである。3'末端と5'末端に非翻訳領域がある。遺伝子は、構造蛋白(C, prM, E)と7つの非構造蛋白(NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5)の10の蛋白をコードする。prM蛋白はウイルス成熟過程で転換酵素フリニン(furin)により切断されM蛋白となる。

端には約600塩基からなる非翻訳領域がある。5'末端側にC, prM, Eの構造蛋白をコードする遺伝子があり、それぞれコア, prM, E蛋白を作る。prM蛋白はウイルス成熟過程で転換酵素フリニン(furin)により切断されM蛋白となる。E蛋白は中和抗体, 赤血球凝集阻止(HI)抗体が認識する蛋白で約54kDの大きさである。Eに続いてNS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5の7種類の非構造タンパクをコードする遺伝子が3'末端側にある(図3)。非構造蛋白の機能については断片的に解明されているが不明な部分も多い。ウエストナイルウイルスは、遺伝子配列による分類から、2つのLineageが存在する。Lineage1はヒトに病原性を示し、アフリカ, インド, ヨーロッパ, アジア, アメリカ大陸などで分離されている株と、オーストラリアに存在するクンジンウイルスを含んでいる。

Lineage2は動物に病原性を示すが、ヒトに対する病原性は低く脳炎を発病させることはない。

米国に侵入したウエストナイルウイルスは、従来のアフリカ, 西アジア, ヨーロッパなどでの流行株と比較して、トリに対する病原性が強くカラス, ワシ, タカなどのトリが死亡するケースが多い。これまでに感染が確認された鳥類は300種以上におよぶ。特にカラス属のトリは感受性が高く、血中のウイルス量も高いことが報告されている⁴⁾。ヒトに対する病原性も高く、2006年までの米国CDCの統計によれば、ウエストナイル脳炎患者の9.6%が死亡し、WN熱と脳炎の患者数の比は、10:7と脳炎の割合が従来の流行より高い。しかし、メキシコで2003年に分離されたTM-171Mex03株⁵⁾は、マウスに対してその病原性が低く、E領域に存在するglycosylation motifが存在しないことが報告

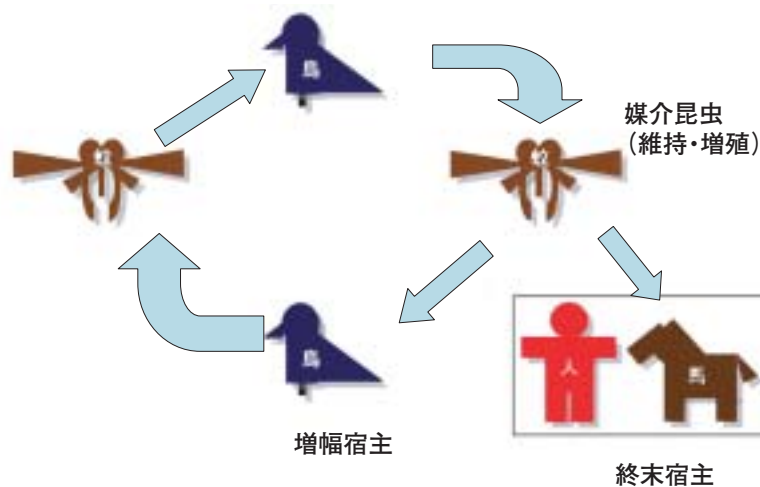


図4 ウエストナイルウイルスの感染環

ウエストナイルウイルスは自然宿主である鳥類と媒介節足動物である蚊の間で感染環を形成し自然界で維持されている。ヒトやウマなどの終末宿主は感染蚊の吸血によりウエストナイルウイルスに感染するが、感染した場合でもヒトやウマのウイルス血症は低く感染源となることはないと考えられている。

されている⁶⁾。

5. ウエストナイルウイルスの感染経路

1) ウエストナイルウイルスの感染環と媒介蚊を介した感染経路

WNVは自然宿主であるトリと媒介昆虫である蚊の間で、感染環を形成し維持されている(図4)。ヒトやウマなどの哺乳類も感染蚊の吸血によって感染するが、ウイルス血症は比較的 low 感染源とならない終末宿主であると考えられている。トリ以外に可能性のある宿主としては、ネコ、イヌ、ヒツジ、ラマ、オオカミ、ヤギ、リス、スカンク、ワニなどがあるが、多くは感染源とならないと考えられている。しかし、リスではかなり高いウイルス血症をきたすという報告がある⁷⁾。また、ゴールデンハムスターにウエストナイルウイルスが実験的に持続感染したという報告もある⁸⁾。北米でWNVを媒介する蚊は60種以上におよぶが、主たる媒介蚊は、*Cx. pipiens*, *Cx. quinquefasciatus*, *Cx. restuans*, *Cx. salinarius*, *Cx. tarsalis*である。日本においてはアカイエカ(*Culex p. pallens*)、チカイエカ(*Cx. p. molestus*)、ネッタイエカ(*Cx. p. quinquefasciatus*)、ヒトスジシマカ(*Aedes albopictus*)等が重要な媒介蚊となると考えられている⁹⁾。

2) その他の感染経路

蚊を介さない特殊な感染経路として、妊娠中の母親が感染したことによる胎児への感染、母乳による感染、輸血による感染、臓器移植による感染、カラス腦の飛沫による結膜を介した感染、針刺し事故による感染などが報告されている¹⁰⁾。また、針刺し事故を含む経皮感染は2002年に2

例報告されている。1例目は米国の研究者が安全キャビネットでアオカケスを剖検中に、脳を摘出する過程でWNVに汚染された手術刀により誤って拇指間接背面に創傷を負い感染した事例である。2例目は米国の研究者がWNV感染マウスから脳を摘出する際に、ウイルスに汚染された注射針を刺したことにより感染した針刺事故である。

6. ウエストナイル熱・脳炎の臨床

1) 臨床所見

WNVのヒトにおける潜伏期間は2～15日(多くは2～6日)であり、70～80%が不顕性感染に終わる。ウエストナイル熱を発症した場合には発熱、頭痛、背部痛、筋肉痛、食欲不振、眩暈感、倦怠感などの症状が3～6日間続く。約半数で発疹が胸部、背部、上肢に認められ、またリンパ節腫脹も認められる。ヒトの発病前1～5日間はウイルス血症が存在する可能性があり、ウイルス血症の持続期間は平均6.2日間(1～11日間)とされている。さらに重篤な症状として、感染者の約150人に1人が髄膜炎や脳炎を発症し、激しい頭痛、高熱、呼吸困難、方向感覚の欠如、小脳性運動失調、意識低下、眼痛、昏睡、けいれん等の症状を呈する。重症患者は高齢者に多く、髄膜脳炎を起こした患者の致死率は3-15%とされる^{11, 12)}。またポリオ様の弛緩性麻痺を呈する患者も報告されている。まれな症例として腓炎、横紋筋融解症、脈絡網膜炎、絨毛組織炎、心筋炎、睾丸炎、先天性欠損症、劇症肝炎、内耳炎、聴力低下なども報告されている¹³⁾。検査所見は末梢血中の白血球数の軽度の増加、リンパ球数低下を示し、脳炎患者においては脳脊髄液中のリンパ球数増加、蛋白増加、糖正常等を示す。脳炎症例のMRIでは大脳基底核、視床、橋、脳室辺縁部の

黄熱・ウエストナイルキメラワクチン

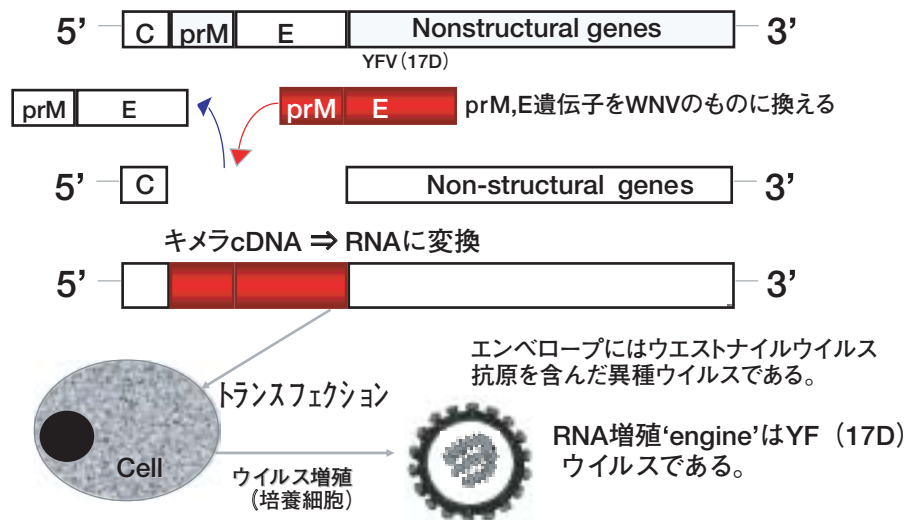


図5 黄熱・ウエストナイルキメラワクチン

黄熱の生ワクチン株である17D株の構造遺伝子のprMとE遺伝子をウエストナイルウイルスのprM・E遺伝子と組み換えて作製する。

病変が示唆されている^{12, 14, 15}。

2) 実験室診断

ウエストナイル熱・脳炎の確定診断には病原体および血清学的検査が必要である¹²。病原体検査としては血清や脳脊髄液からのウイルス分離あるいはウイルス遺伝子の検出を行う。血清学的検査としてはIgM捕捉ELISA、中和抗体試験、HI試験、CF試験等による抗ウイルス抗体の検出を行う。ウイルス分離材料は急性期患者の血清、血漿、髄液あるいは死亡例の脳組織である^{16, 17}。血清学的検査は急性期（発病後5日以前）および回復期（発病後14日以後）のペア血清を用いる。鑑別診断として他のフラビウイルス属のウイルスによって発症する日本脳炎、セントルイス脳炎、ダニ媒介性脳炎、マレーバレー脳炎、デング熱やアルファウイルス属のウイルスによって発症する西部ウマ脳炎、東部ウマ脳炎、ベネズエラウマ脳炎、あるいはヘルペス脳炎等他のウイルス性脳炎等を考慮する必要がある。

7. 治療とワクチン開発

WNV感染症に対する特異的治療法はない。したがって対症療法が中心となる。脳炎を発症した場合は脳浮腫対策、抗痙攣薬の予防投与などを行う。意識障害が持続することが多く、長期化する症例では合併症が予後を大きく左右するので肺炎などの合併症の予防や早期発見が重要であり、呼吸循環状態を適切に把握することが重要である米国では現在、WNVに高い中和抗体を有するガンマグロブリン製

剤（Omr-IgG-am[®]）が免疫不全患者のWNV感染者やWNVに感染した移植患者を対象に臨床試験中である。

ヒト用のWNワクチンはまだ実用化段階にはないが、黄熱生ワクチン（YFV17D）ウイルスをベースにし、構造タンパク遺伝子prMとEを組み替えたキメラウイルス生ワクチン（ChimeriVax-WN02）が開発されている。このキメラワクチンをカニクイザルに接種すると、YFV17Dウイルスより高いウイルス血症をきたすが、接種後7日目ですみやかに血中から検出できなくなった。このワクチンは臨床試験段階にあり、45名の健康人に投与した検討ではすべての症例でWNVに対する中和抗体が検出され、副作用も軽微であった¹⁸。わが国でもヒト用組織培養不活化ワクチンが試作されているが、現在GLP試験を終了し臨床試験用のロットを製造中である^{19, 20}。われわれも本ワクチンと現行の日本脳炎ワクチンの相互作用等について、マウスを用いて検討し、投稿中である²¹。

ウマ用のWNワクチンは、2003年2月に認可された不活化ワクチン（West Nile-Innovator[®]；2001年8月に条件付き認可）が米国で使用されており、2002年に15000頭以上発生した罹患馬が、2006年には約1000頭に減少している。また、不活化ワクチン以外にCanarypox vectorにWNVのprM・E遺伝子を組み込んだリコンビナントワクチン（Rcombitek Equine WNV vaccine[®]）、prM・E遺伝子を組み込んだDNAワクチン（West Nile-Innovator DNA[®]）、上述の黄熱ウイルス（YFV17D株）とのキメラワクチン（PreveNileTM[®]）もウマ用ワクチンとして認可され

ている。

7. おわりに

1999年以來米国で流行しているWN熱・脳炎は2007年現在もその流行を続けており、その活動地域は北中米のほぼ全域から南米アルゼンチンに至るまで拡大している。2005年には日本においても米国からの輸入症例が報告された。WNVの流行状況は鳥、蚊、気候、環境等の要因と複雑に関わっており予測が困難であるため、我が国においては本ウイルス侵入時の早期発見、対応が重要である。

文献

- 1) 小泉加奈子, 中島由紀子, 松崎真和, et al. 本邦で初めて確認されたウエストナイル熱の輸入症例. 感染症学雑誌 80:56-57,2006
- 2) Hubalek Z, Halouzka J. : West Nile fever--a reemerging mosquito-borne viral disease in Europe. Emerg Infect Dis 5 (5):643-50, 1999.
- 3) Morales MA, Barrandeguy M, Fabbri C, et al. West Nile virus isolation from equines in Argentina, 2006. Emerg Infect Dis. 12(10):1559-61,2006
- 4) Steele KE, Linn MJ, Schoepp RJ, et al. : Pathology of fatal West Nile virus infections in native and exotic birds during the 1999 outbreak in New York City, New York. Vet Pathol 37 (3):208-24, 2000.
- 5) Beasley DW, Whiteman MC, Zhang S, et al. Emergence of attenuated West Nile virus in Texas, 2003. Virology 330:342-350, 2004.
- 6) Beasley DW, Whiteman MC, Zhang S, et al. Envelope protein glycosylation status influences mouse neuroinvasion phenotype of lineage 1 West Nile virus strains. J Virol. 79:8339-8347, 2005.
- 7) Platt KB, Tucker BJ, Halbur PG, et al. West Nile virus viremia in eastern chipmunks (*Tamias striatus*) sufficient for infecting different mosquitoes. Emerg Infect Dis. 13:831-837, 2007
- 8) Tesh RB, Siirin M, Guzman H, et al. Persistent West Nile virus infection in the golden hamster: studies on its mechanism and possible implications for other flavivirus infections. J Infect Dis. 192:287-295, 2005
- 9) 江下優樹, 高崎智彦, 井村俊郎, et al. ウエストナイルウイルスとその媒介蚊. 九州実験動物雑誌 20:31-39, 2004.
- 10) Hayes EB, Komar N, Nasci RS, et al. : Epidemiology and transmission dynamics of West Nile virus disease. Emerg Infect Dis 11 (8):1167-73, 2005.
- 11) Hayes EB, Sejvar JJ, Zaki SR, et al. : Virology, pathology, and clinical manifestations of West Nile virus disease. Emerg Infect Dis 11 (8):1174-9, 2005.
- 12) Granwehr BP, Lillibridge KM, Higgs S, et al. : West Nile virus: where are we now? Lancet Infect Dis 4 (9):547-56, 2004.
- 13) Yim R, Posfay-Barbe KM, Nolt D, et al. : Spectrum of clinical manifestations of West Nile virus infection in children. Pediatrics 114 (6):1673-5, 2004.
- 14) 高崎智彦. : ウエストナイル熱・脳炎. 検査と技術 32 (6):488-492, 2004.
- 15) 高崎智彦. : ウエストナイル熱. 日本臨床 63 (12):2127-2132, 2005.
- 16) 高崎智彦, 倉根一郎. : ウエストナイルウイルス病原体検査マニュアル. 週間保健衛生ニュース 1181:11-18, 2002.
- 17) 林 昌宏, 倉根一郎. : ウエストナイルウイルス. 日本臨床 63 (増刊号 7):321-323, 2005.
- 18) Monath TP, Liu J, Kanasa-Thanan N, et al. A live, attenuated recombinant West Nile virus vaccine. Proc Natl Acad Sci USA, 103:6694-6699, 2006
- 19) 石川豊数. ウエストナイルワクチンについて. World Focus 97:1-2, 2007
- 20) 森田公一. ウエストナイル熱ワクチンの開発. 厚生労働科学研究 新興再興感染症研究事業「ウエストナイルウイルス侵入に備えての診断, 予防対策への基盤的研究」平成 18 年度研究報告書: 73-78,2007
- 21) Lim CK, Takasaki T, Kotaki A, et al. Vero cell-derived, inactivated WN vaccine induces protective immunity against lethal WN virus infection in mice and demonstrates facilitated neutralizing antibody response in those previously immunized with JE vaccine. Virology (in submission), 2007.

West Nile fever/encephalitis

Tomohiko TAKASAKI

Department of Virology I,
National Institute of Infectious Diseases,
1-23-1 Toyama Shinjuku-ku,
Tokyo, 162-8640, Japan

West Nile virus (WNV), a member of the family *Flaviviridae* (genus *Flavivirus*), is a mosquito-borne virus first isolated in 1937 in the West Nile district of Uganda. The disease in humans is characterized by a dengue-like illness with fever, and a more severe form is characterized by central nervous system involvement, including encephalitis, meningitis, and myelitis. WN encephalitis was first reported in the Western Hemisphere in the summer of 1999, there was an outbreak in New York City. Epidemic WNV strains in North America are severely pathogenic, however, attenuated WNV strains were found in Texas and Mexico in 2003. The principal vectors of WNV transmission in North America are *Culex pipiens*, *Cx. quinquefasciatus*, *Cx. restuans*, *Cx. salinarius* and *Cx. tarsalis*. The number of WN fever case has exceeded 27,000 since 1999 in the United States and 4,600 since 2002 in Canada. The first imported case of West Nile fever in Japan was confirmed in September, 2005. The patient had returned to Japan from the United States and developed symptoms the next day. There is currently no WN vaccine for use in humans. An inactivated WNV vaccine for use in horses has been available since 2001. A DNA vaccine, a chimeric live attenuated vaccine, and a recombinant vaccine have also been licensed for use in horses.

