

## 2. アフリカ大陸におけるウイルス性出血熱の疫学

古瀬 祐気<sup>1,2)</sup>

1) 京都大学ウイルス・再生医科学研究所

2) 京都大学白眉センター

エボラウイルス感染症など、アフリカにはさまざまなウイルス性出血熱が存在しており、その高い致死率から公衆衛生的な脅威となっている。自然宿主がヒトでないためウイルスの根絶を目指すことは難しく、予防や治療法の確立は早急の課題であると同時に、ヒトでの感染制御やワン・ヘルスの概念を含めた公衆衛生的な対策の重要性も高い。また、公衆衛生的な対策と疫学的な知見の蓄積は表裏一体でもある。私は世界保健機関の感染症コンサルタントとして国際保健活動に関わっており、実際にアフリカに赴き、公衆衛生活動の一環として診療ガイドラインの作成、検査体制の構築、感染制御の指導、対策予算案の作成、疫学データの解析などをこれまでにやってきた。疫学的な解析により、2014～2015年のエボラウイルス感染症や2018～2019年のラッサ熱アウトブレイクにおける流行状況を報告し、疾病罹患や死亡の疫学的危険因子を明らかにした。

### 1. はじめに

ウイルス性出血熱は、アフリカで発生するエボラウイルス感染症が有名であるが、ほかにもクリミア・コンゴ熱や南米出血熱などさまざまなものがある。日本を含めアジアでもハンタウイルス感染症やSFTSウイルス感染症があり、ヒトにおいて同様の症状や高い致死率を示す。本稿では2章にアフリカにおけるウイルス性出血熱の概略的な総説を示すが、個々のウイルス性出血熱に係る基礎疫学的内容や病態機序などは別に譲る<sup>1,2)</sup>。私は日本において基礎研究に従事する傍ら、世界保健機関（WHO）の感染症コンサルタントとして国際保健活動にも携わっている。そこで本稿の3章以降では、特に2014～2015年のエボラウイルス感染症アウトブレイク（リベリア）と2018～2019年のラッサ熱流行（ナイジェリア）に際して現地で行った対策活動の内容やそこで得られた学術的な疫学知

見について述べる。

### 2. アフリカにおけるウイルス性出血熱

アフリカにおいてウイルス性出血熱を起こす原因ウイルスとしてはアレナウイルス科のラッサウイルス、フィロウイルス科のエボラウイルス、マールブルグウイルス、ナイロウイルス科のクリミア・コンゴウイルスなどがある。これらのウイルスはヒト以外の自然宿主に保持されており、ヒトへの感染は動物からのスピル・オーバーとして起こる<sup>3)</sup>。体液を介するような濃厚な接触があった場合にはヒトからヒトに感染が伝播し大規模なアウトブレイクとなることもあるが、一般に伝播性は低く比較的小規模（数人～数百人）の感染者が発生したのちにアウトブレイクは終息することが多い<sup>4)</sup>。ただし、2014～2015年にリベリア・ギニア・シエラレオネを中心として西アフリカで起こったエボラウイルスのアウトブレイクと、2018～2020年にコンゴ民主共和国で起こったエボラウイルスのアウトブレイクは、持続的なヒト-ヒト感染によって数千人以上の感染者が発生し非常に大規模なものとなった<sup>5,6)</sup>。

ウイルス性出血熱の特徴的な臨床症状として、文字通り「出血」がみられるわけであるが、その頻度はあまり高くなく出血の症状がみられるのは感染者のうち半分以下である<sup>7-9)</sup>。発熱・筋肉痛・咽頭痛・嘔気・下痢など多彩かつ

#### 連絡先

〒606-8507

京都府京都市左京区聖護院川原町53

京都大学ウイルス・再生医科学研究所

TEL: 075-751-4813

FAX: 075-751-4812

E-mail: furusey.kyoto@gmail.com

非特異的な症状を呈することが多く、それ故にかなりの軽症者を見逃している可能性もある<sup>10)</sup>。また、出血が直接の死因となることはあまりなく、腎不全などを契機とした多臓器不全や循環不全による死亡が多い<sup>9,11)</sup>。致死率は原因となるウイルスやアウトブレイクの起きた環境などによって報告にばらつきがあり、10%～90%までさまざまである<sup>5,10,12-15)</sup>。

上述したウイルスに加えて、フレボウイルス属のリフトバレー熱ウイルスや、フラビウイルス科のデングウイルス、黄熱ウイルス、トガウイルス科のチクングニアウイルスによる感染症も重症化した際にはウイルス性出血熱と呼べるような病態となり、これらをウイルス性出血熱に含めることもある<sup>16)</sup>。上述したウイルスとこれらのウイルスの違いは、後者はアルボウイルスであり感染が蚊によって媒介されること、病原性が低く致死率は0.1%～1%程であることが挙げられる<sup>17-20)</sup>。リフトバレー熱ウイルスの自然宿主はウシやヤギなどの動物であり、ヒトへの感染は、蚊からのほかにこれらの動物との直接あるいは間接的な接触によっても起こる<sup>21)</sup>。デングウイルス、黄熱ウイルス、チクングニアウイルスの自然宿主はサルであり、サルから蚊を介してヒトに感染が伝播する。しかし、ヒトと蚊の密度が高いところではヒトと蚊の間のみでも感染環が成立し、地域によっては高い罹患率を示し多大な疾病負荷をもたらすこともある<sup>16,20)</sup>。

医薬的な予防法として、エボラウイルスに対しては水泡性口炎ウイルス (VSV) を用いたシュードウイルス・ワクチン (ERVEBO) が米国と EU で承認されており、アウトブレイクの起きたアフリカ現地でも 2018 年以降使用されている<sup>22)</sup>。また、一部の抗体医薬 (Regeneron) がエボラウイルス感染症に対して高い有効性を示しており、2020 年に米国で認可された<sup>23)</sup>。一方で、日本で開発されたファビピラビルをはじめほかにもさまざまな抗ウイルス薬や抗体医薬、そしてワクチンの臨床的な有効性が検討されているが、十分な効果や安全性を示すことができたものは残念ながらほとんどない。ラッサ熱に対しては核酸アナログであるリバビリンの有効性が 1986 年に報告されて以降、流行地域で広く用いられており致死率の低下に寄与していると考えられている<sup>24)</sup>。十分な治験を経ることなく使われていることに対する批判もあるが、現段階において非投与群 (偽薬) を設定した治験を行うことは人道的でなく、新たな治療薬の候補と比較するデザインでの治験が現在計画中である。WHO はラッサ熱を研究開発の優先項目としてリストに挙げており、さまざまなプラットフォームでのワクチンの開発も進められている<sup>25,26)</sup>。リフトバレー熱に対しては、家畜に用いる不活化ワクチンおよび生ワクチンが実用化されており、ヒト用のワクチンに関しては現

在治験が行われているところである<sup>27)</sup>。デング熱やチクングニア熱に対するワクチン開発も進んでいるが、特に前者は抗体依存性感染増強の問題もあり、足踏みが続いている状況である<sup>28)</sup>。

これまでに述べたもののほかにも、サンガッソウイルス、イレシャウイルス、ブニヤムウェラウイルスなどウイルス性出血熱の原因となるさまざまなウイルスがアフリカでは報告されている<sup>29,30)</sup>。しかしながら、ウイルス性出血熱に関する医薬的な予防や治療法の確立はいまだ発展途上である。自然宿主がヒトでないことからウイルスの根絶を目指すことは難しく、予防や治療法の確立は早急の課題であると同時に、ヒトでの感染制御やワン・ヘルスの概念を含めた公衆衛生的な対策の重要性も高い<sup>31,32)</sup>。また、公衆衛生的な対策と疫学的な知見の蓄積は表裏一体でもある。疫学的な知見は、何を優先して何に焦点を当てるべきなのか、研究開発のロードマップを策定する際にも役立つと期待される。そこで、3章以降は公衆衛生的な対策がどのように行われて、どのように疫学的な解析がなされているのかを私の経験を交えながら述べていくことにする。

### 3. エボラウイルス感染症アウトブレイク時の活動

2014 年に西アフリカで起こったエボラウイルス感染症のアウトブレイクは、3 万人近くが感染し 1 万人以上が死亡するという、史上最大規模のウイルス性出血熱のアウトブレイクとなった<sup>33)</sup>。ギニアの奥地にあるゲゲドゥという村で行われた葬儀が流行の発端となり、急激に都市化が進んでいる一方で医療 / 公衆衛生体制が脆弱であったことに乗じて、このような大規模災害に至ったと考えられている<sup>34,35)</sup>。2014 年 9 月ごろの流行の極期には、感染者の遺体が道端に転がっており、しかし感染することを恐れて誰もそれに触れないため、毎朝のように街にパンがやってきて防護服をきた担当者がそれらを拾い集め回収していくという悲惨な状況があちこちで見られたと聞いている。

当時、対策のための人が足りないということで世界中の専門家にひろく募集がかかった。私は以前よりフィリピンなど途上国での活動経験はあったものの、ウイルス性出血熱に関する知識や経験が特別にあるわけではなかったため、当初は手を挙げずにいた。しかし、先に現地へと入り活動をして帰ってきた専門家の話を聞いたところ、本当に人員が足りておらず、エボラウイルス感染症に特化した技術や知識がなくても役立つことがありそうだとわかったためやや遅れて募集に応じ、それからしばらくして WHO コンサルタントとしてリベリアに派遣された。

現地では、WHO のメンバーが診療をしたり PCR 検査

をすることはほとんどない。現地の医療従事者が、「国境なき医師団」や「赤十字社」といった NGO や各国の援助隊のサポートを受けながら、最前線で診療にあたる。現地の医療従事者がいて、それをサポートする上述したようなさまざまな団体があり、それらをさらにサポートする当該国の当局（厚生労働省のようなところ）をさらに後ろからサポートするのが WHO の任務となる。その活動内容のほとんどは事前に決められているようなものではなく、現地にいるなかで、「必要とされていること」・「役立つであろうこと」を自分たちで考えて実行していく必要がある。

エボラウイルス感染症の流行時、私たちのチームでは、検査体制の構築（国全体で 10 台しか PCR 機器がなく、どの州の検体をどの検査室が担当するのか、流行状況・検査キャパシティ・道路事情などを考慮して柔軟に決定していく）、バイオセーフティの指導、遺体処理のガイドライン作成とモニタリング、対策予算案の作成、疫学データと検査室データの照合などを行った。

#### 4. 検査室データによる疫学解析

国中が混乱していたこの流行の最中、現地の医療従事者、保健行政担当者、そして米国疾病予防管理センター（US CDC）の多大な努力によって感染者数や死亡者数が数え上げられていった<sup>33)</sup>。しかしながら、国民の識字率は低く、自分の名前を書くことのできない人も多い。手書きの調査票の字が判読できなかつたり悪天候にさらされ読めなくなってしまうこともあったし、さらにはイスラム系のバックグラウンドを持ち複数の名前を使用する人の本名が誰もわからない、といったことも頻繁に起こった。私たちは、すべての報告された確定感染者は検査室診断（PCR）されていること、さらに退院の際には PCR の陰性化が求められているため「もっとも新しい日付の検査が陰性でなければ、死亡転帰となっている可能性が高い」ということから、すでに電子化されている各検査室のデータベースを統合することで感染者および死亡者の全国レベルでの包括的なデータベースを構築できるのでは考えた。つまり、検査室にある検査結果ではなく、それに付随して管理されていた人口統計学的な疫学データの解析をすることにしたのである。さらに、検査室データにはエボラウイルス陰性となった疑い症例のデータもあるため、マラリアやインフルエンザなどの鑑別すべき発熱性疾患と本感染症の間でどのような差があるのかも検討することができる。

解析の結果、2,701 人の死亡を含む 3,897 症例がエボラウイルス感染症確定症例として検査室データから抽出された<sup>7)</sup>。同時点において、公的には「3,151 例の確定例と 6,561 例の疑い例（これは、未検査例と検査陰性例が混在してい

る）」が報告されていた。どちらかが正しくどちらかが間違っているというわけではなく、混乱の中で得られた 2 種類のデータ（しかし、同じものを集計しているはず）にこれだけの齟齬が生じたというのが重要な結果の 1 つであった。

検査室データの解析では、本流行での致死率は 69% であり、公的な報告である 45% よりも高くなった<sup>36)</sup>。公的な報告では検査陰性となったエボラウイルス感染症以外の症例を含めてしまい致死率が過小評価となっている可能性もあるが、検査室データで退院時の陰性検査が登録されなかった（＝死亡とみなされてしまう）ことによる過大評価の可能性もある。また、疫学的な因子を解析した結果、「幼児および高齢であること」と「都市部以外に居住していること」は死亡のリスクであることが判明した。さらに、流行の時間的経過とともに致死率は 80% から 63% と低下しており、対策が進むにつれて医療が迅速に提供されたことや、接触者調査によって軽症例が広く検出されたことが、これに関与していると考えられた。一方で、エボラウイルス陰性の疑い症例に比べて、本感染症確定症例には、「女性」および「都市部に居住している人」が多いことなども明らかになった。

#### 5. ラッサ熱流行時の活動

ラッサ熱はエボラウイルス感染症と同じくウイルス性出血熱に分類されるが、その致死率は幾分低い（エボラウイルス感染症は 30～90%、ラッサ熱は 5～50%）<sup>12,37)</sup>。病原体であるラッサウイルスを保有する自然宿主（マストミスなどのげっ歯類）がヒトの世界と近接して存在しているため、感染者の多くは動物からのウイルス伝播によって感染していると考えられており、ウイルスゲノムの解析からもそれが支持されている<sup>38-41)</sup>。一方で、体液を介するような濃厚接触があった場合はヒト-ヒト感染が起ることもあり、特に家庭や医療機関で発生しやすい<sup>39,42,43)</sup>。

本感染症は、サーベイランス体制の十分とは言えない西アフリカを中心に流行しており、その疾病負荷の規模は正確には把握されていない。毎年数万人が感染し 5 千人程が死亡している可能性があるとして、US CDC は試算している<sup>44)</sup>。ナイジェリアでは毎年 100 人程度の感染報告が上がっていたが、2017 年末より報告感染者数が増加し、2018 年・2019 年ともに 500 人以上の感染者と 20% を超える高い致死率が報告された<sup>8,45)</sup>。そのため WHO を通じて私に招集がかかり、現地に行くこととなった。2014 年のエボラウイルス感染症のときには、1000 人以上の外国人専門家が現地に派遣されたが、このラッサ熱流行の時はわずか数人であった。国際的な関心が薄かったことと、ナイジェリアの国力を考えるとそれなりの対策を自国で行い制御できる

だろうとの期待もあったのかもしれない。

そんな中、私は接触者調査のトレーニング、診療ガイドラインの作成、感染制御の指導、データ解析、予算確保などといった対策活動に携わった。エボラウイルス感染症のときには潤沢な対策資金が注ぎ込まれたが、今回は外国政府や世界銀行に対して状況を説明して財政的な援助が必要であることを説明する文書の作成から対策活動が始まったわけである。

## 5. 史上最大規模のラッサ熱症例データベース

前述したとおり、2017年末からはじまったアウトブレイクは2018年で600人以上、2019年には800人以上の確定患者が報告され史上最大規模のラッサ熱流行となった<sup>8,45)</sup>。このアウトブレイクの原因はまだ明らかになっていないが、同国での検査体制やサーベイランス体制の強化によって、これまでは見過ごされていたような症例もきちんと検出できるようになったことも一因ではあろう<sup>45,46)</sup>。いずれにせよ、これまでのラッサ熱の流行ではせいぜい数十人の患者集積によって疫学データが解析されていたが、本流行によってはじめて統計解析に耐えうるような比較的大規模なデータベースが構築された。

この解析によって、ラッサ熱がナイジェリアの中でも特定の地域に集積しており、乾季にピークがみられることが確認された<sup>8)</sup>。致死率は全体で約25%であり、年齢の上昇とともに増加する傾向がみられた。ラッサ熱に対しては抗ウイルス薬であるリバビリンが治療として用いられているが<sup>24)</sup>、投与を受けた症例は、受けられなかった症例よりも有意に致死率が低かった(20.7% vs. 71.4%)。エボラウイルス感染症でも行った解析と同様に、検査陰性の疑似症例とラッサ熱患者の間でどのような差があるのかも検討したところ、ラッサウイルス陰性の疑似症例に比べて本感染症確定症例は、男性が多く、小児は少なく30歳以上の成人が多かった<sup>47)</sup>。エボラウイルス感染症では女性が多く(4章)、ラッサ熱ウイルスでは男性が多いことは、前者がヒト-ヒト感染によって感染が拡大し(特に医療従事者や家庭内での看護者に多い)、後者が野生動物からの暴露によって主に感染することを反映しているのかもしれない。

ヒト-ヒト感染をなるべく減らすために、ナイジェリア疾病対策センター(NCDC)によって積極的な接触者調査と隔離が行われ、5012人の接触者から28人(0.56%)の感染者が発生した。この結果からも、やはり自然宿主からヒトへの感染が流行拡大の中心であると考えられたが、2018年には38人、2019年には20人の医療従事者が感染

しており、その中には明らかな院内クラスターが発生した事例もあった<sup>48)</sup>。ラッサ熱に感染した医療従事者は、感染した非医療従事者に比べて既知の感染者(疑い症例を含む)との接触歴のある割合が有意に高かったが(55.9%)、非医療従事者も感染者との接触歴をある程度の割合で報告していた(13.2%)。

## 6. 通年起こる感染症の緊急事態判断

私がナイジェリアに赴いたのは、感染者数の急増を受け同国で緊急事態宣言が発出された結果、WHOに対して専門家の派遣が要請されたからである。エボラウイルス感染症のように動物からヒトへのウイルス伝播がまれにしか起こらずヒト-ヒト感染によって感染が拡大するときには、一定期間(一般に最長潜伏期間の2倍)に新規感染者が報告されなかったことをもって終息とみなし緊急事態が解除されることが多い<sup>49)</sup>。しかしながら、自然宿主からヒトへのスピル・オーバーが頻繁に起こるラッサ熱では、新規感染報告者が0になることはほとんどない<sup>45)</sup>。同国では緊急事態宣言を出したものの、これを解除するための基準がなく、私はこの作成を依頼された。(これを作って緊急事態を解除しない限り、私はナイジェリアから帰ることができなかった…！)

最終的に、いくつかの統計的な知見と政治的な駆け引きのもと、「A. 過去5年間の同時期の統計からみて現在の感染者数が外れ値的に高いこと、B. 医療体制の逼迫(病床使用率から判断)、C. サーベイランスの不機能(検査陰性の疑い症例報告数から判断)、D. 高い致死率、E. 医療従事者の感染状況、F. 感染リスクのある遺体処理、G. 検査体制の逼迫(検体採取から検査結果確定までに要した時間から判断)」を指標として「A+1項目、あるいはB-Gの3項目」を満たしたときを緊急事態相当とし、4週連続で満たさなかったときを解除の基準とした<sup>50)</sup>。

これによって、西アフリカのような人的・物的・金銭的資源の十分でない環境において、どのようなときにリソースを注ぎ込んで集中した対策を行うのかメリハリの取れた対応を取れるようになり、私も無事に帰国することが許された。現在、この指標は近隣国でもさまざまに感染症に対して適用しようという動きが出てきている。

## 7. おわりに

本稿で紹介したエボラウイルスやラッサウイルスを中心に、ウイルス性出血熱の原因となるウイルスの基礎生物学的な研究をしている人は日本でも多い。しかしながら、実際にこれらの感染症が流行している現場に行ったことのあ

る人はあまり多くないだろう。もちろん危険が伴うこともあるし、そもそも基礎科学の研究者が流行の最前線に赴いても、できることはあまり多くないかもしれない。それでも、現地で何が起きているのか、誰が苦しんでいるのか、何を求めているのか、論文やインターネットやメディアを通じて情報を集め想像してみたい。それは、きっと今後の研究のモチベーションとなるであろうし、新しいアイデアのきっかけにもなるかもしれない。私でよければ、喜んで情報や体験を共有しますので、ぜひご連絡ください。

本稿に関連し、開示すべき利益相反状態にある企業等はありません。

### 参考文献

- 1) Geisbert TW, Jahrling PB. Exotic emerging viral diseases: Progress and challenges [Internet]. Vol. 10, *Nature Medicine*. Nat Med; 2004 [cited 2021 Mar 26]. p. S110–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15577929/>
- 2) Paessler S, Walker DH. Pathogenesis of the Viral Hemorrhagic Fevers. *Annu Rev Pathol Mech Dis* [Internet]. 2013 Jan 24 [cited 2021 Mar 31];8(1):411–40. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pathol-020712-164041>
- 3) Leroy EM, Gonzalez JP, Baize S. Ebola and Marburg haemorrhagic fever viruses: Major scientific advances, but a relatively minor public health threat for Africa. Vol. 17, *Clinical Microbiology and Infection*. Blackwell Publishing Ltd; 2011. p. 964–76.
- 4) Pourrut X, Kumulungui B, Wittmann T, Moussavou G, Délicat A, Yaba P, et al. The natural history of Ebola virus in Africa [Internet]. Vol. 7, *Microbes and Infection*. Elsevier Masson SAS; 2005 [cited 2021 Mar 26]. p. 1005–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16002313/>
- 5) WHO Ebola Response Team. Ebola virus disease in West Africa—the first 9 months of the epidemic and forward projections. *N Engl J Med*. 2014;371(16):1481–95.
- 6) Ilunga Kalenga O, Moeti M, Sparrow A, Nguyen V-K, Lucey D, Ghebreyesus TA. The Ongoing Ebola Epidemic in the Democratic Republic of Congo, 2018–2019. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Jul 25 [cited 2021 Mar 26];381(4):373–83. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMsr1904253>
- 7) Furuse Y, Fallah M, Oshitani H, Kituyi L, Mahmoud N, Musa E, et al. Analysis of patient data from laboratories during the Ebola virus disease outbreak in Liberia, April 2014 to March 2015. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(7).
- 8) Ilori EAEA, Furuse Y, Ipadeola OBOB, Dan-Nwafor CCCC, Abubakar A, Womi-Eteng OEOE, et al. Epidemiologic and clinical features of lassa fever outbreak in Nigeria, January 1–May 6, 2018. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(6):1066–74.
- 9) Lado M, Brown CS, Walker NF, Youkee D, Johnson O, Hall A, et al. Clinical Features, Case Definition and Clinical Management of Ebola Virus Disease. In: *Ebola Virus Disease* [Internet]. Springer International Publishing; 2018 [cited 2021 Mar 26]. p. 9–17. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-94854-6\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-94854-6_2)
- 10) Mahanty S, Bray M. Pathogenesis of filoviral haemorrhagic fevers [Internet]. Vol. 4, *Lancet Infectious Diseases*. Lancet Infect Dis; 2004 [cited 2021 Mar 26]. p. 487–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15288821/>
- 11) Okokhere P, Colubri A, Azubike C, Iruolagbe C, Osazuwa O, Tabrizi S, et al. Clinical and laboratory predictors of Lassa fever outcome in a dedicated treatment facility in Nigeria: a retrospective, observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018;
- 12) Heeney JL. Zoonotic viral diseases and the frontier of early diagnosis, control and prevention. Vol. 260, *Journal of Internal Medicine*. 2006. p. 399–408.
- 13) Kucharski AJ, Edmunds WJ. Case fatality rate for Ebola virus disease in West Africa. Vol. 384, *The Lancet*. 2014. p. 1260.
- 14) Mupapa K, Massamba M, Kibadi K, Kuvula K, Bwaka a, Kipasa M, et al. Treatment of Ebola hemorrhagic fever with blood transfusions from convalescent patients. *International Scientific and Technical Committee*. *J Infect Dis*. 1999;179 Suppl(Suppl 1):S18–23.
- 15) Baron RC, McCormick JB, Zubeir OA. Ebola virus disease in southern Sudan: Hospital dissemination and intrafamilial spread. *Bull World Health Organ*. 1983;61(6):997–1003.
- 16) Mayer S V., Tesh RB, Vasilakis N. The emergence of arthropod-borne viral diseases: A global prospective on dengue, chikungunya and zika fevers. Vol. 166, *Acta Tropica*. Elsevier B.V.; 2017. p. 155–63.
- 17) Paixão ES, Teixeira MG, Rodrigues LC. Zika, chikungunya and dengue: The causes and threats of new and reemerging arboviral diseases. *BMJ Glob Heal* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2021 Mar 30];3(Suppl 1):e000530. Available from: <http://gh.bmj.com/>
- 18) Nanyingi MO, Munyua P, Kiama SG, Muchemi GM, Thumbi SM, Bitek AO, et al. A systematic review of Rift Valley Fever epidemiology 1931–2014. *Infect Ecol Epidemiol* [Internet]. 2015 Jan 31 [cited 2021 Mar 30];5(1):28024. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3402/iee.v5.28024>
- 19) Johansson MA, Vasconcelos PFC, Staples JE. The whole iceberg: estimating the incidence of yellow fever virus infection from the number of severe cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2021 Mar 30];108(8):482–7. Available from: <https://academic.oup.com/trstmh/article-lookup/doi/10.1093/trstmh/tru092>
- 20) Stanaway JD, Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Coffeng LE, Brady OJ, et al. The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jun 1;16(6):712–23.
- 21) Daubney R, Hudson JR, Garnham PC. Enzootic hepatitis or rift valley fever. An undescribed virus

- disease of sheep cattle and man from east africa. *J Pathol Bacteriol* [Internet]. 1931 Jan 1 [cited 2021 Mar 26];34(4):545-79. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/path.1700340418>
- 22) Ollmann Saphire E. A Vaccine against Ebola Virus. *Cell*. 2020 Apr 2;181(1):6.
  - 23) Kaplon H, Reichert JM. Antibodies to watch in 2021. *MAbs* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Mar 26];13(1):1860476. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19420862.2020.1860476>
  - 24) McCormick JB, King IJ, Webb P a, Scribner CL, Craven RB, Johnson KM, et al. Lassa fever: Effective therapy with ribavirin. *N Engl J Med*. 1986;314(1):20-6.
  - 25) Mehand MS, Al-Shorbaji F, Millett P, Murgue B. The WHO R&D Blueprint: 2018 review of emerging infectious diseases requiring urgent research and development efforts. *Antiviral Res* [Internet]. 2018 Nov 24 [cited 2018 Oct 15];159:63-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30261226>
  - 26) Salami K, Gouglas D, Schmaljohn C, Saville M, Tornieporth N. A review of Lassa fever vaccine candidates. Vol. 37, *Current Opinion in Virology*. Elsevier B.V.; 2019. p. 105-11.
  - 27) Faburay B, LaBeaud A, McVey D, Wilson W, Richt J. Current Status of Rift Valley Fever Vaccine Development. *Vaccines* [Internet]. 2017 Sep 19 [cited 2021 Mar 26];5(3):29. Available from: <http://www.mdpi.com/2076-393X/5/3/29>
  - 28) Silva JVJ, Lopes TRR, Oliveira-Filho EF d., Oliveira RAS, Durães-Carvalho R, Gil LHVG. Current status, challenges and perspectives in the development of vaccines against yellow fever, dengue, Zika and chikungunya viruses. Vol. 182, *Acta Tropica*. Elsevier B.V.; 2018. p. 257-63.
  - 29) Witkowski PT, Klempa B, Ithete NL, Auste B, Mfuno JKE, Hoveka J, et al. Hantaviruses in Africa. *Virus Res* [Internet]. 2014 Jul 17 [cited 2021 Mar 26];187:34-42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24406800/>
  - 30) Fausta Dutuze M, Nzayirambaho M, Mores CN, Christofferson RC. A Review of Bunyamwera, Batai, and Ngari viruses: Understudied Orthobunyaviruses with potential one health implications [Internet]. Vol. 5, *Frontiers in Veterinary Science*. Frontiers Media S.A.; 2018 [cited 2021 Mar 26]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29707545/>
  - 31) Furuse Y, Oshitani H. Viruses That Can and Cannot Coexist With Humans and the Future of SARS-CoV-2. *Front Microbiol* [Internet]. 2020 Sep 18 [cited 2021 Mar 26];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33042101/>
  - 32) Gates B. The Next Epidemic — Lessons from Ebola. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Apr 9 [cited 2021 Mar 30];372(15):1381-4. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp1502918>
  - 33) Mullan Z. The cost of Ebola [Internet]. Vol. 3, *The Lancet Global Health*. Elsevier Ltd; 2015 [cited 2021 Mar 26]. p. e423. Available from: <https://ebolaresponse.un.org/>
  - 34) Alexander KA, Sanderson CE, Marathe M, Lewis BL, Rivers CM, Shaman J, et al. What Factors Might Have Led to the Emergence of Ebola in West Africa? Akogun OB, editor. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2015 Jun 4 [cited 2021 Mar 26];9(6):e0003652. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0003652>
  - 35) Coltart CEM, Lindsey B, Ghinai I, Johnson AM, Heymann DL. The Ebola outbreak, 2013-2016: Old lessons for new epidemics [Internet]. Vol. 372, *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. Royal Society; 2017 [cited 2021 Mar 26]. p. 2013-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2016.0297>
  - 36) World Health Organization. Ebola Situation Report [Internet]. 15. April. 2015 [cited 2017 May 2]. p. 1-16. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/161976/1/roadmapsitrep\\_15Apr2015\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/161976/1/roadmapsitrep_15Apr2015_eng.pdf?ua=1&ua=1)
  - 37) Weber DJ, Rutala WA, Fischer WA, Kanamori H, Sickbert-Bennett EE. Emerging infectious diseases: Focus on infection control issues for novel coronaviruses (Severe Acute Respiratory Syndrome-CoV and Middle East Respiratory Syndrome-CoV), hemorrhagic fever viruses (Lassa and Ebola), and highly pathogenic avian influenza viruses, A(H5N1) and A(H7N9). *Am J Infect Control* [Internet]. 2016 May 2 [cited 2021 Mar 25];44(5):e91-100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27131142/>
  - 38) Monath TP. Lassa virus isolation from *Mastomys natalensis* rodents during an epidemic in Sierra Leone. *Science* (80- ). 1974;185:263-5.
  - 39) Richmond JK, Baglolle DJ. Lassa fever: epidemiology, clinical features, and social consequences. *BMJ Br Med J* [Internet]. 2003;327(7426):1271-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC286250/>
  - 40) Siddle KJ, Eromon P, Barnes KG, Mehta S, Oguzie JU, Odia I, et al. Genomic Analysis of Lassa Virus during an Increase in Cases in Nigeria in 2018. *N Engl J Med*. 2018;379(18):1745-53.
  - 41) Kafetzopoulou LE, Pullan ST, Lemey P, Suchard MA, Ehichioya DU, Pahlmann M, et al. Metagenomic sequencing at the epicenter of the Nigeria 2018 Lassa fever outbreak. *Science* (80- ). 2019;363(6422):74-7.
  - 42) Fisher-Hoch SP, Tomori O, Nasidi A, Perez-Oronoz GI, Fakile Y, Hutwagner L, et al. Review of cases of nosocomial Lassa fever in Nigeria: The high price of poor medical practice. *BMJ*. 1995;311(7009):857.
  - 43) Ajayi NA, Nwigwe CG, Azuogu BN, Onyire BN, Nwonwu EU, Ogbonnaya LU, et al. Containing a Lassa fever epidemic in a resource-limited setting: Outbreak description and lessons learned from Abakaliki, Nigeria (January-March 2012). *Int J Infect Dis*. 2013;17(11):e1011-6.
  - 44) Centers for Disease Control and Prevention. Lassa

- Fever [Internet]. 2015 [cited 2018 May 13]. Available from: <http://www.cdc.gov/vhf/lassa/>
- 45) Dan-Nwafor CCCC, Furuse Y, Ilori EAEA, Ipadeola O, Akabike KOKO, Ahumibe A, et al. Measures to control protracted large Lassa fever outbreak in Nigeria, 1 January to 28 April 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(20).
  - 46) Ilori EA, Frank C, Dan-Nwafor CC, Ipadeola O, Krings A, Ukponu W, et al. Increase in lassa fever cases in Nigeria, January–March 2018 [Internet]. Vol. 25, *Emerging Infectious Diseases*. 2019 [cited 2019 Mar 25]. p. 1026–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30807268>
  - 47) Ipadeola O, Furuse Y, Ilori EA, Dan-Nwafor CC, Akabike KO, Ahumibe A, et al. Epidemiology and case-control study of Lassa fever outbreak in Nigeria from 2018 to 2019 [Internet]. Vol. 80, *Journal of Infection*. W.B. Saunders Ltd; 2020 [cited 2021 Mar 29]. p. 578–606. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31926184/>
  - 48) Dan-Nwafor CC, Ipadeola O, Smout E, Ilori E, Adeyemo A, Umeokonkwo C, et al. A cluster of nosocomial Lassa fever cases in a tertiary health facility in Nigeria: Description and lessons learned, 2018. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2021 Mar 30];83:88–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30930184/>
  - 49) Thompson RN, Morgan OW, Jalava K. Rigorous surveillance is necessary for high confidence in end-of-outbreak declarations for Ebola and other infectious diseases. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* [Internet]. 2019 [cited 2021 Mar 31];374(1776). Available from: <https://royalsocietypublishing.org/doi/abs/10.1098/rstb.2018.0431>
  - 50) Ipadeola O, Furuse Y, de Gooyer T, Dan-Nwafor C, Namara G, Ilori E, et al. Determination of the Emergency Phase for Response Against Endemic Disease Outbreak: A Case of Lassa Fever Outbreak in Nigeria. *J Glob Health* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Mar 29];10(2):1–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33110549/>

## Epidemiology of Viral Hemorrhagic Fever in Africa

**Yuki FURUSE<sup>1,2)</sup>**

1) Institute for Frontier Life and Medical Sciences, Kyoto University

2) Hakubi Center for Advanced Research, Kyoto University

A variety of viral hemorrhagic fevers such as Ebola virus disease exist in Africa and impose a great threat in public health due to their high fatality. It is considered to be difficult to eradicate the etiological agents of viral hemorrhagic fever because they have non-human natural hosts. Therefore, the importance of public health measures remains high in addition to the urgent need for the development of medicines for treatment and prevention. Furthermore, public health measures directly lead to the accumulation of epidemiological knowledge about the diseases. As an infectious disease consultant for the World Health Organization, I have been involved with public health activities including the development of clinical guidelines, the establishment of laboratory diagnostic systems, the training for infection, prevention and control, the planning of budget for outbreak response, and the analysis of epidemiological data. On the last point, I reported the situation of Ebola virus disease outbreak in Liberia, 2014–2015 and Lassa fever outbreak in Nigeria, 2018–2019 describing the risk factors, morbidity, and mortality of the diseases.

