

トピックス

5. ウエストナイル熱・脳炎

森田 公一

要 旨

熱帯性の蚊媒介性ウイルスであるウエストナイルウイルス（西ナイルウイルス）が1999年、米国に侵入し現在、北米・中米へと拡大を続けて多くの患者が発生している。本年度はカリフォルニア州でもすでに多くの患者発生が見られ、日本へ侵入する可能性があり警戒が必要である。わが国へ侵入した場合には日本脳炎との鑑別が重要である。〔日内会誌 93：2328～2333, 2004〕

Key words：ウエストナイルウイルス，西ナイルウイルス，フラビウイルス，ウイルス脳炎

はじめに

ウエストナイル熱（West Nile fever, 西ナイル熱）は熱帯性の蚊媒介性ウイルス感染症として古くから知られている疾患である。この疾患の原因ウイルスであるウエストナイルウイルス（West Nile virus：西ナイルウイルス）が1999年に米国のニューヨーク市に侵入・土着してその後、北米大陸全域に拡大を続け多くの人的被害が発生している。すでにウイルスは大陸を横断して2003年の秋には、カリフォルニア州の一部に到達し本年度（2004年）は米国西海岸地域での大流行が確実視されている。このままではわが国や東アジアへの伝播に関しても予断を許さない。米国ではウエストナイルウイルス感染者の多くに脳炎・髄膜炎の患者が発生しており、新大陸に侵入したこのウエストナイルウイルスは向神経性の強いウイルス株であると考えられている。我国への伝播が危惧される今、米国での流行は対岸の火事として傍観してはいら

れない状況といえる。

1. ウエストナイルウイルスの発見

ウエストナイルウイルス研究の歴史は古い。その発見は1937年、アフリカのウガンダにおいてである。当時、ウガンダ（エンテベ）にはロックフェラー財団の黄熱病研究所が建てられアメリカ人研究者達がヒトの血液から病原体（主として黄熱ウイルスを標的として）分離する作業を行っていた。彼らはある日、発熱症状を呈した現地女性の血液からウイルスを分離し、この新しいウイルスに女性の居住地（West Nile地域）の名をとってWest Nile virusという名を与えた。この女性の症状は軽度の発熱だけだったのでその後しばらく行方不明となったが、未知のウイルスを分離したことで研究者達は手を尽くしてこの女性を探したのちやっと発見し、彼女の回復期血清にウエストナイルウイルスを中和する抗体が上昇している事を証明した。さらにウイルスをマウスに接種したところ脳炎を発症したことから研究者たちは1940年の米国熱帯医学会雑誌に神経病原性を持つ新種ウイルスの発見と

もりた こういち：長崎大学・熱帯医学研究所・病原体解析部門・分子構造解析分野（ウイルス学）

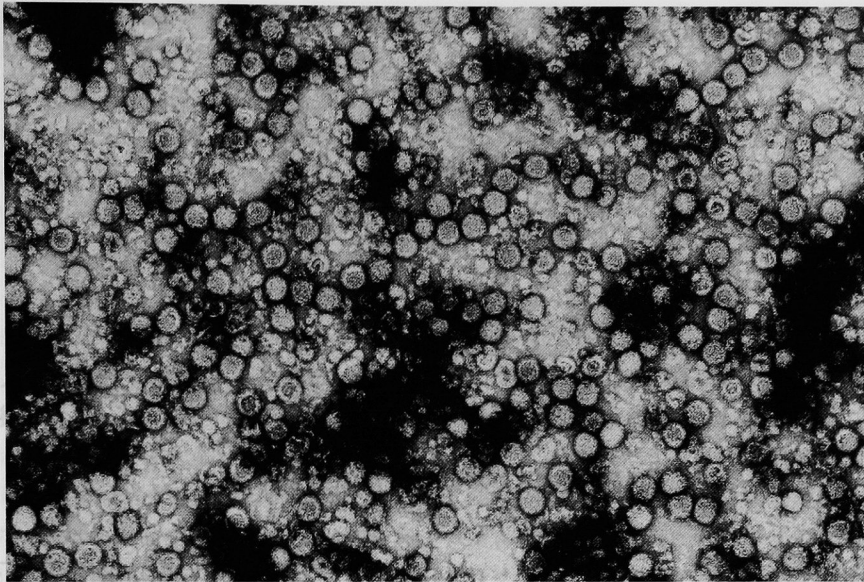


図 1. ウエストナイルウイルスの電子顕微鏡写真

してウエストナイルウイルスを報告している¹⁾。余談であるがくだんの女性は最後まで自分は何の症状もないと主張した。採血されるのが嫌であったらしい。この当時、ウガンダでは伝統医療として発熱など体調不良の治療(おまじない)として頭に鉢巻のようなものを巻く風習があった。研究者たちはこれを目印にして半強制的に住民から採血していたらしい。インフォームド Consent という言葉が無かった時代である。ヒトにおけるウエストナイルウイルス感染の諸症状が明らかになるのはずっと後のことである。ともあれ、ウエストナイルウイルスの発見は黄熱病研究の副産物であったのである。

2. ウイルスの分布 (1998 年以前)

ウエストナイルウイルスはフラビウイルス科に分類される 1 本鎖 (+) RNA の遺伝子を持つエンベロープに包まれた球形のウイルスである(図 1)。フラビウイルス科のウイルスにはヒトに病原性を示す多くのウイルスが含まれるが、ウエストナイルウイルス、日本脳炎ウイルス、ク

ンジンウイルス、マレー溪谷脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルスの 5 つのウイルスは抗原性が似ており、遺伝子の塩基配列のレベルでも極めて近縁であることから、数あるフラビウイルスの中でも特に日本脳炎ウイルスグループと称されている。図 2 に示す様に、これらの日本脳炎ウイルスグループのウイルスは 1998 年までは比較的明確な境界で分けられた地域に生息していた。ウエストナイルウイルスはアフリカ、中近東、地中海地域、ヨーロッパの一部さらに西アジア、インドまで、いわゆる旧大陸にひろく分布していた。一方、日本脳炎ウイルスは東アジアから東南アジアに分布し、アメリカ大陸にはセントルイス脳炎ウイルスが生息していた。この現象は日本脳炎ウイルスグループのウイルスがそれぞれ「棲み分け」をしているものと考えられていた。たとえば、東南アジアや東アジアなどの日本脳炎ウイルスの生息地域には他のウイルスは深く侵入することはないと推測していたわけである。しかし後述するようにウエストナイルウイルスは 1999 年、それまではセントルイス脳炎ウイルスの縄張りであったアメリカ

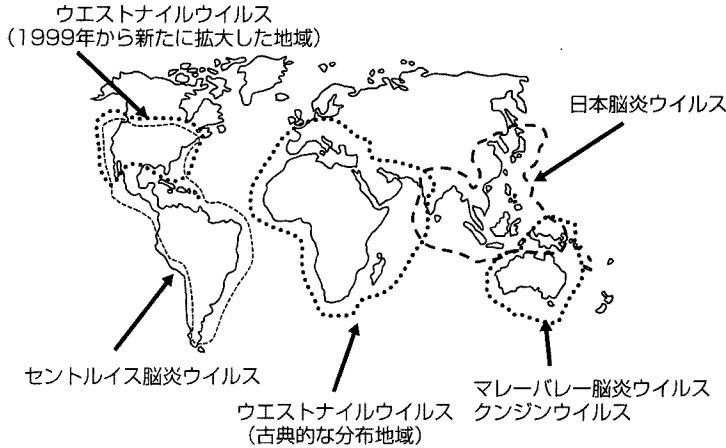


図 2. ウエストナイルウイルスの分布地図

大陸に侵入し土着してしまったのである。

3. ウイルスの生態（都会でも流行する蚊媒介性ウイルス）

ウエストナイルウイルスは節足動物媒介性ウイルス（アルボウイルス）であり蚊が媒介動物として重要である。そして感染する蚊の種類が極めて多種であることが際立った特徴である。実に 40 種類以上の蚊からウイルスが分離されたと報告されておりさらに驚くべき事に数種類のダニからもウイルスが分離されている。

自然界におけるウイルスの宿主（ウイルス増幅動物とも定義される）は鳥である。ウイルスに感染した蚊の唾液腺では多量のウイルスが産生されており、蚊が鳥を吸血する際に蚊の唾液とともにウイルスが鳥の体内に注入される。吸血された鳥は数日の潜伏期を経て 1~2 週間、ウイルスを血液中に放出する。この期間に多数の蚊がこの鳥を吸血することで新たに蚊がウイルスに感染する。このように、ウエストナイルウイルスは鳥と蚊との間での感染サイクル（感染環）により自然界の中で種を維持し勢力を拡大してゆくのである（図 3）。日本脳炎ウイルスではこの感染サイクルが水田で繁殖するコガタア

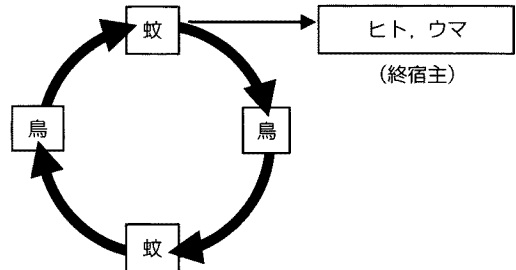


図 3. ウエストナイルウイルスの感染環

カイエカと養豚場などのブタとの間で保たれており、その様な環境の少ない都市部では日本脳炎患者が多数発生することはないが、ウエストナイルウイルスの場合には都会でもよく見かけるアカイエカなどの蚊とカラスやスズメなどの野鳥との間で感染サイクルが出来上がるためニューヨークなどの都市でもまた都市部を離れた田舎でもウエストナイル熱の流行が発生するのである。しかも鳥は渡りなどによりウイルスを持ったまま長距離を飛行して広い地域にウイルスを伝播する能力を持っている。米国での急速なウエストナイル熱・脳炎の拡大はこの様なウイルスの生態学的特長によるものと考えられる。

表. 米国におけるウエストナイルウイルス感染者数の推移

年度	流行地域	確認感染者数	
1999年	4州	感染者	62名
2000年	12州	感染者	18名
2001年	26州	感染者	42名
2002年	40州	感染者	4,156名 (284名死亡)
2003年	46州	感染者	9,862名 (264名死亡)

4. アメリカ大陸への侵入・拡大 (1999年以後)

1999年、ウエストナイルウイルスの歴史の中でも特筆すべき事件が発生した。ウイルスが大西洋を越えて新大陸へ侵入し拡大を始めたのである。ニューヨークの夏も終わり近づいた1999年8月の中頃、ニューヨーク市中のある病院につづげさまに2名のウイルス性脳炎の患者が運び込まれた。担当した1人の感染症専門医は異常な事態を直感して市の衛生当局に同様な症例の発生がないか疫学的調査を依頼した。その結果、ニューヨーク市の中心部に位置するクイーンズ地区で同様な症例のクラスターが発見された。脳炎患者のウイルス抗体検査ではセントルイス脳炎ウイルスに対して反応が確認され9月の始めにニューヨーク市でセントルイス脳炎が集団発生しているというニュースが世界に配信された。セントルイス脳炎ウイルスは先に述べたように日本脳炎ウイルスグループの1つで、南北アメリカ大陸に昔から生息しているフラビウイルスであり通常の抗体検査ではウエストナイルウイルスと交差反応をすることは昔から知られた事実である。しかし、ほどなく患者や死亡した鳥の脳や脊髄液からウイルスが分離され、このウイルス性脳炎の流行がウエストナイルウイルスのアウトブレイクであることが明らかとなった。さらにウイルス遺伝子の塩基配列解析からこのウイルスは中東近辺から持ちこまれたものであることも確認された²⁾。

最初の年、ウエストナイルウイルスは周辺の4つの州に拡大し62名の感染者が発生したが冬の到来とともに流行は終息した。しかし2000年の1月にはニューヨーク市の下水側溝で越冬していた蚊からウイルスが分離され、恐れていたように春になると再び野鳥で流行を拡大し、ウイルスが新大陸に土着したことが確認された。その後、2000年(12州)、2001年(26州)、2002年(40州)、2003年(46州)と流行地域は拡大し、加えて患者数は爆発的に増加してそれぞれ2002年には4,156名(内284名死亡)、2003年には9,862名(内264名死亡)という大きな被害が発生している(表)。さらに感染者数の増加にもなって、輸血や移植による西ナイルウイルス感染も発生し一般医療にも影響を及ぼしている。本年(2004年)も6月22日現在で32名の患者が報告され、特にカリフォルニアですでに6名(昨年は1年間で3名)の患者が発生していることから西海岸地域も含めた大流行の継続が危惧されている。

5. 病原性

過去60年間に報告されたウエストナイルウイルス感染による症状は実に多彩である。日本脳炎様の中枢神経障害から Dengue 熱様の皮疹をともしなう発熱疾患、中央アフリカ共和国での流行では黄熱病に似た黄疸をともしなう肝炎症状まで記録されている。しかし一般的には約80%の感染者は不顕性に経過すると見積もられており、アフリカや西アジアのウエストナイルウイルス

常在地域では、顕性感染でも多くは自然治癒する発熱性の急性ウイルス感染症である。軽症例では3～14日の潜伏期間の後、発熱、頭痛、筋肉痛、発疹、リンパ節腫脹、倦怠感、食欲不振などの急性ウイルス感染症に一般的な症状がみられ1週間以内に回復する。デング様の皮疹は約半数の症例（米国では約20%）で発熱の中期から胸、背、上肢にみられ1週間ほど持続する。回復後はウイルスは完全に体内から消失し終生免疫が得られる。まれに高齢者においてウイルスが中枢神経系に侵入し、重症の脳炎、髄膜炎を発症することがある。

しかし米国に侵入したウエストナイルウイルスの特筆すべき特徴の1つは従来の流行地域にいるウイルスより高い頻度で髄膜炎、脳炎の患者を発生させている事があげられる。2003年のデータでは9,862例の患者のなかで実に2,866名（29%）が重症の髄膜炎・脳炎を発症し、ヒトのみならずウイルスに感染した鳥も多数、脳炎で死んでいる。即ち鳥での病原性も強い事が特徴的である。アフリカや中東のウエストナイルウイルスが従来から生息している地域でウエストナイルウイルス感染による鳥類の多量死などの報告はない。米国に侵入したウエストナイルウイルスは動物に感染した場合に中枢神経親和性の強い株でありより危険なウイルス株であると考えられる。

6. 実験室診断

一般臨床検査所見では白血球減少、脳炎患者では髄液中の細胞数増加、蛋白増加、などが見られるが、確定診断にはウイルス特異的な実験室診断が必須である。ウイルス学的な検査として急性期には血液や脊髄液からのウイルス分離やPCR (polymerase chain reaction) 法によるウイルス遺伝子の検出が可能である。過去、エジプトで発生したウエストナイル熱の流行では有熱期の38%（第1病日では77%）の症例で末梢

血液からのウイルス分離が陽性であったと報告されている。また近年、わが国で発明された新たな遺伝子増幅技術であるLAMP法 (loop mediated isothermal amplification) を用いたウエストナイルウイルス遺伝子検出法も開発されている³⁾。急性期を過ぎたあと実施する特異的抗体検査としては、ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 法による特異的IgM抗体検査がある。これらの特異的検査は厚生労働省国立感染症研究所、長崎大学熱帯医学研究所、その他数カ所の研究機関で検査が可能となっている。しかし西ナイルウイルス特異的なこれらの検査をわが国で商業的に提供している機関はない。しかしウエストナイルウイルスに対する予備的抗体検査としては日本脳炎のHI (hemagglutination inhibition) 検査が我国では商業レベルで提供される検査として有用である。さきに述べたようにウエストナイルウイルスと日本脳炎ウイルスの抗原性は良く似ており、商業的に提供されている日本脳炎のHIテストではウエストナイル患者の血清も陽性になることが分っている⁴⁾。つまりウエストナイルウイルス感染を疑った症例で発症後数日を経過していればまず日本脳炎のHIテストを実施し、陽性であった場合にさらに特異的検査を専門機関に依頼すればよい。無論、ウエストナイルウイルス感染が強く疑われる場合には特異的検査を直接、関係機関に依頼する必要がある。将来的にはウエストナイル熱の迅速な特異的検査が商業レベルで供給されることが望ましいことは言うまでもない。

7. 日本への侵入の可能性

ウエストナイルウイルスはすでに2003年の終わりにロッキー山脈を迂回する形で、カリフォルニア州に侵入した。そして今年には西海岸ですでに流行が拡大し患者も多く発生している。またカナダ、メキシコ、カリブ海諸国へもすでに拡大している。米国の西海岸から日本やアジア

へは多数の航空機，船舶の往来があり，鳥の渡りも頻繁である．このウイルスが日本に伝播する可能性はさらに高くなったと思われる．一方日本においては，主たる媒介蚊となるアカイエカをはじめとする蚊とウイルス増幅動物であるカラスなどの野鳥の存在は都会でも地方でも米国のそれと同様であり，夏季にウイルスが飛来した場合，急速に土着して拡大するのはまず間違いなさだろう．さらに，香港・台湾や中国南部などウエストナイルウイルスの生息により適した地域にまず侵入したのちこの地域を経由してウイルスが日本に持ち込まれる可能性すらある．これに関連して近年，Ngaらは興味深い研究結果を発表している．かれらは1980年代から2001年までの日本とベトナムの日本脳炎ウイルスの遺伝子を詳細に比較した．その結果，日本脳炎ウイルスが頻繁に東南アジアから韓国，日本の東アジアへ運ばれていることを見出した⁵⁾．日本脳炎ウイルスの運び屋としては渡り鳥などが有力であるが，もしそうだとすれば，米国のウエストナイルウイルスがアジアのどこかに侵入した場合には，日本脳炎ウイルスと同様に極めて速やかに日本本土まで到達する可能性が高いと推測される．

おわりに

現在，日本政府はウエストナイル熱を4類感染症に指定してサーベイランスと，港湾，空港における蚊・鳥を含む検疫を強化し水際でウイ

ルスの侵入を阻止すべく活動している．幸い，今のところ，米国の強毒なウエストナイルウイルスがわが国やアジアに侵入した形跡はない．しかし，米国の状況からみて，感染蚊や鳥の侵入を阻止するのは極めて困難かもしれない．ウエストナイルウイルスが一旦国内に侵入してしまえば，有効な抗ウイルス薬はまだ認可されていないので，米国と同様の深刻な健康被害が発生することが予測される．今後，臨床，基礎研究，保健行政，獣医学領域，鳥学などの各分野においてウイルスの侵入を早期に検知するための領域を越えた情報交換や研究協力を行い，侵入した場合にそなえた媒介蚊対策について市民の啓蒙活動などを強化する必要がある．またワクチン・治療薬開発などの研究や認可にかかる作業を促進させる事が急務であると思われる．

文 献

- 1) Smithburn KC, et al: A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. *Am J Trop Med* 20: 471-492, 1940.
- 2) Lanciotti RS, et al: Origin of the West Nile virus responsible for an outbreak of encephalitis in the Northern United States. *Science* 286: 2333-2337, 1999.
- 3) Parida M, et al: Real-time reverse transcription loop mediated isothermal amplification for rapid detection of West Nile virus. *J Clin Microbiol* 42: 257-263, 2004.
- 4) Ishii K, et al: Etiological diagnosis of acute encephalitis in Karachi from 1983 to 1985. Takasu T, ed. *Encephalitis, mosquitoes and a virus in Karachi*, 1987, 89-120.
- 5) Nga PT, et al: Shift in JEV genotype circulating in northern Vietnam: Implication for frequent introductions of JEV from Southeast Asia to East Asia. *Journal of General Virology* 85: 1625-1631, 2004.