

医学研究と人獣共通感染症 人獣共通感染症に関わる新しい課題

日本生物科学研究所
山内 一也

1. はじめに

人獣共通感染症は動物からの感染で起こるヒトの感染症である。必ずしも動物で病気を起こすものではなく、不顕性感染の場合も多い。したがって共通感染症というよりも動物由来感染症という方が妥当である。

最近の文献調査結果ではヒトの感染症の原因となるウイルス、細菌、真菌、原虫、寄生虫は 1,709 種類が知られており、そのうち 832(49%) が人獣共通感染症である。しかもエマージング感染症とみなされるもの 156 疾病のうち、114(73%) が人獣共通感染症である。したがって、ヒトの重要な感染症の大半が人獣共通感染症になる。

とくに公衆衛生上、大きな問題を提起しているエマージング感染症のほとんどは野生動物由来のウイルスである。一方、動物バイオテクノロジーの進展により、動物工場による医薬品生産、ブタの臓器、組織、細胞を使用する異種移植といった新しい領域で、潜在的な人獣共通感染症が大きな問題になってきている。

2. 野生動物由来ウイルス感染症の出現

1968 年のマールブルグ病につづいてラッサ熱、エボラ出血熱とウイルス性出血熱の発生があいついだ。これらはいずれもアフリカに生息する野生動物由来である。ところが 90 年代になるとハンタウイルス肺症候群(米国、1993)、ヘンドラウイルス感染(オーストラリア、1994)、トリインフルエンザウイルス感染(ホンコン、1997)、ニパウイルス感染(マレーシア、1998-1999)、ウエストナイル熱(米国、1999)と先進国での発生がめだつようになってきた。

さらに重要な点は自然宿主である野生動物からヒトへの伝播様式の変化がある。1995 年にザイールで発生したエボラ出血熱ではひとりの人が熱帯雨林でエボラウイルスに感染したのが最初と考えられている。ひそかにヒトからヒトにつながっていた感染が大発生になったのは、病院内での同じ注射器の反復使用、医療器具の消毒不十分など、貧困な医療環境が原因である。マールブルグウイルスは不明の自然宿主から直接ヒトに感染が起きたものでヒトの間での 2 次感染は濃厚接触以外では起きていない。

アフリカ由来のウイルス性出血熱のすべてが野生動物からの直接感染であったのに対して、ヘンドラウイルスでは自然宿主のオオコウモリから感染を受けたのはウマであって、ヒトへの感染はウマを介して起きた。この伝播様式は同じくオオコウモリを自然宿主とするヘンドラウイルスとニパウイルス感染の場合、もっと特徴的なものとなった。ニパウイルス感染では 265 名が入院し 100 名以上のヒトの死亡が起きたが、ヒトの感染は自然宿主動物からではなく、ブタを介したものであった。すなわち、まずオオコウモリからなら

かの経路でブタが感染・発病した。畜舎の間での感染の広がりはあまり起きていないにもかかわらず、多くの養豚場で発生した原因には人為的要因がかかわっている。最初、この発生は日本脳炎と診断されたために、ブタへの日本脳炎ワクチンが行われ、1本の注射器で多数のブタにワクチンが接種されたため、注射器を介した感染の広がりが起きたと考えられているのである。畜舎間でのブタの移動、獣医師の診療も伝播にかかわったと推測される。養豚産業がブタの間での感染を広げ、ブタで増幅されたウイルスが人間への感染源になったことになる。自然宿主から感染した家畜がウイルスの増幅動物となって、ヒトに感染を広げたわけである。まったく新しいエマージングウイルスの様式ということになる。

3. 日本におけるエマージング感染症予防の枠組み

1968年のマールブルグ病に引き続いてラッサ熱、エボラ出血熱とウイルス性出血熱があいついで発生し、これら危険な病原体を中心として広く微生物のとりあつかいにかかわるバイオハザード対策が国際的に重要な課題になってきた。日本ではバイオハザード対策の最初として1976年には国立予防衛生研究所(現・国立感染症研究所)が内部規則としての病原体の分類と安全管理規定を作り、これが見本となって多くの大学や研究所が同様の管理体制を作ってきた。しかし、すべて自主規制であって、欧米のような国としての枠組みはできていない。文部省管轄の大学、研究所に対しては昨年、文部省が安全管理規定を作成したが、国立や民間の研究所ではいまだに自主規制のままである。

一方、マールブルグ病を契機に輸入野生動物の危険性が認識され、これらの輸入規制や検疫制度の導入が1970年代に欧米で行われた。日本では遅ればせながら1999年、100年前に作られた伝染病予防法が大改正されて感染症予防法が施行され、その中にはじめて人獣共通感染症対策が盛り込まれた。ヒトの間での伝播のみを対象としていた法律に、動物からヒトへの伝播という視点が加わったのである。これまで動物検疫は家畜伝染病予防法による家畜と狂犬病予防法によるイヌに対してのみ行われていただけであったのが、改正された感染症予防法でサルのエボラ出血熱とマールブルグ病が検疫の対象になり、また狂犬病予防法の適用の拡大でネコ、キツネ、アライグマ、スカンクが検疫対象に加えられた。一部の野生動物に対する検疫が行われることになったのである。しかし、齧歯類はすべて検疫の指定外であり、その中にはたとえばラッサウイルスの自然宿主であるマストミス、ペスト菌保有動物であるプレーリードッグも含まれている。哺乳類では狂犬病ウイルス、ヘンドラウイルス、ニパウイルスなどの自然宿主であるコウモリが指定外であって、いずれも輸入は野放しのままである。

一方、ヒトでは保健所届け出が義務づけられている疾病の多くは動物で感染がみつかったても届け出の必要はない。獣医師の届け出義務はサルのエボラ出血熱とマールブルグ病に限られている。サルの検疫はエボラ出血熱とマールブルグ病のみに対して行われるため、サルでよくみつかると赤痢感染、Bウイルス感染は検疫の対象にはなっていない。また医学研究用サルの検疫での重要な項目である結核も対象にはなっておらず、したがってツベルクリン検査は行われない。医学研究用サルの検疫は豊富な経験のある民間検疫施設で行われ、動物検疫所ではペット用サルの検疫が主体になると思われる。そこで検疫が終了したサルから赤痢感染などが起きた場合、もちろん法的責任はないが、社会的に容認されるかどうかむずかしい問題が残されている。

4. 動物工場で生産される医薬品の微生物学的安全性

動物工場は欧米で急速に進展している動物バイオテクノロジーのひとつで、ヒツジ、ヤギ、ブタ、ウシなどの乳腺を医薬品製造のバイオリクターとして、乳の中に医薬品を生産させるものである。ヒツジで作った 1 アンチトリプシンは英国で、ヤギで作ったアンチトロンピン III は米国で臨床試験が現在進行している。ウシでは ラクトアルブミン、ブタではプロテイン C の開発が進んでいる。このほかにヒツジでは、体細胞クローニング技術を利用した第 9 因子の開発も行われている。

動物工場で生産される医薬品の微生物学的安全性はワクチンなどの場合と同様に、動物由来病原体として細菌、寄生虫、ウイルスなどの否定が必要である。ヒツジとヤギで問題となる人獣共通感染症のうち、特殊なものとして、スクレイピーおよびウシ海綿状脳症 (BSE) といったプリオンの否定が重要な課題になる。プリオンの効果的な検出法はないため、もっとも基本になるのはスクレイピーおよび BSE フリーの国で繁殖・育成されたヒツジおよびヤギの使用である。この観点から欧米ではニュージーランド産のヒツジとヤギが用いられている。そのほか、製造工程での排除の可能性についてスクレイピー病原体を添加して排除効率を調べる、パリテーションも行われているが、これは補助的な意義のみであって、あくまでも基本は清浄国産の動物を用いることにつぎる。将来的には製品中のプリオンの検出法の確立が必要である。

5. 異種移植における人獣共通感染症

臓器不足の根本的解決策として、ブタの臓器を用いる異種移植の研究開発が進展している。移植臓器としては心臓と腎臓、体外灌流には肝臓と腎臓が検討されている。また、パーキンソン病への胎児脳細胞、糖尿病への肝臓細胞といった細胞移植も検討されており、一部ではすでに臨床試験に入っている。

異種動物の臓器移植でもっとも大きな問題である移植直後に起こる超急性拒絶反応は、ヒト補体制御蛋白である DAF 遺伝子を導入したブタが開発されて、回避しうる見通しがたってきている。現在はこの遺伝子導入ブタの心臓と腎臓のサルへの移植実験で、超急性拒絶反応に続いて起こる急性血管性拒絶反応回避の研究の段階に進んでいる。

異種移植の臨床試験が現実のものとなってきて、問題になっているのはブタの臓器に潜んでいるかもしれないウイルスの潜在的危険性である。ブタの臓器が長い年月にわたってヒトの体内で生着した場合にブタ由来のウイルスがレシピエントに感染して病気を起こすことはないか、さらに家族や医療スタッフに感染を広げることはないか、極端なシナリオでは社会に新しいウイルス感染を引き起こすおそれはないかという問題である。

その対策として考えられることはまず、子宮切除または帝王切開により種ブタを作出し、バリアシステムで飼育・繁殖を行い、排除すべき病原体のリストにしたがって SPF (Specified pathogen-free) のドナー・ブタを確保することである。

移植用の臓器、組織、細胞 (異種移植製剤) は生物製剤とみなされる。すでに生ウイルスワクチンなどの生物製剤では、外来性微生物の存在を否定する方式が確立している。しかし異種移植では、強力な免疫抑制処置を受けたヒトの体内で異種移植製剤が長期間生着することから、これまでに例をみない新しい感染リスクをもたらす可能性がある。したがって、さらに厳重な対策が必要となる。

もっとも大きな問題となっているのは、ブタ内在性レトロウイルス(Porcine endogenous retrovirus: PERV)である。これは染色体に組み込まれているため、その遺伝子をノックアウトしない限り排除できない。現在3グループのPERVが見いだされており、そのうちのあつものは効率は低いがあつヒトの培養細胞に感染することが明らかにされており、ヒトへの感染の可能性が大きな問題になっている。しかし、培養細胞での増殖はヒトへの感染性を示したのものにはなりえない。ヒトへの感染性を知るためにはヒトでの試験が不可欠である。この観点からこれまでにブタの組織や細胞の移植を受けたことのあるヒト160名の血液が世界各国から集められ、高感度のPERV検出法で調べた結果、感染の証拠が見られなかったことが報告されている。つぎに取りうる手段は、PERV感染リスクがありうるという前提で、限定した患者についての厳密な臨床試験を実施し感染の有無を監視することである。この際には感染リスクを想定したリスク管理方式の確立がもっとも重要である。

もうひとつのむずかしい問題は未知のウイルスである。最近になってブタから分離されたウイルスとして、E型肝炎ウイルス(米国、1997年)、メナングルウイルス(オーストラリア、1998年)、ニパウイルス(マレーシア、1999年)、ブタリンパ球向性ヘルペスウイルス(ドイツ、1999年)がある。これからも新しいウイルスが出現してくることが予想され、その際にどう対応するかという問題である。これはドナーとして使用したブタと移植を受けたレシipientのサンプルの保存システムを完備して、新しいウイルスが見つかった場合に過去のサンプルについての検査が可能となる体制を確立することが基本になる。それとともに、国際的共同研究、排除対象とする病原体(Specified pathogen)のリストのバージョンアップが不可欠である。

このような異種移植に関連する人獣共通感染症は xeno zoonosis と呼ばれ、欧米で国際的な視点にもとづいた検討が活発に行われている。微生物には国境は存在しないからである。英国では異種移植暫定審査委員会により、異種移植における安全性に関するガイダンス(Guidance notes on biosecurity consideration in relation to xenotransplantation)が1999年に作られ、米国では2000年7月に異種移植における感染症問題に関する公衆衛生総局ガイドライン(PHS Guideline on infectious disease issues in xenotransplantation)が発表された。ヨーロッパ諸国、カナダでも同様の検討が進んでいる。国際機関ではWHOが報告書(Report of WHO consultation on xenotransplantation, 1997)、OECDが異種移植における国際的問題についての報告書(Policy considerations on international issues in transplantation biotechnology including the uses of non-human cells, tissues and organs, 1998)を発表している。2000年10月にはWHOとOECD合同で、xeno zoonosis の国際監視体制などを検討する会議が予定されている。

ハンタウイルス感染症

北海道大学医学部附属動物実験施設
有川 二郎

1. はじめに

ハンタウイルス感染症はブニヤウイルス科のハンタウイルス属に分類されるウイルスを原因としてげっ歯類によって媒介される人獣共通感染症である。これまで、腎臓の機能障害や出血を特徴とする腎症候性出血熱(hemorrhagic fever with renal syndrome :HFRS) (1) と急性の呼吸器障害、ショックと高い死亡率を特徴とするハンタウイルス肺症候群(hantavirus pulmonary syndrome: HPS) (2) が知られている。

HFRS は広くユーラシア大陸全域で発生が報告され、媒介げっ歯類の種類によって、野ネズミ由来の「田園型」、ドブネズミ由来の「都市型」、実験用ラット由来の「実験室型」に流行の型を分けることが出来る。我が国でも、「都市型」と「実験室型」の流行の経験をもつ。なかでも、「実験室型」流行が発生した場合には実験従事者や飼育管理者への感染拡大の危険のみならず、飼育動物の全頭の安楽死処分にもなう研究への大きな障害が起きる。

このように、HFRS はラットという汎用性の高い実験用動物に感染して、人に死亡例も引き起こす人獣共通感染症としてほとんど唯一のものである。このため、本症の侵入防止に十分な注意を払うことはもちろんであるが、同時に、過剰な混乱も防がねばならない。

そこで、今回の講習では、HFRS の疫学について概観した後、げっ歯類における本症の病態と診断法、さらに、人の症状と診断基準にもふれる。これによって、動物実験施設における本症発生防止のための情報を整理していただければ幸いである。

1993 年以降、南北アメリカで流行している HPS については、媒介げっ歯類が南北アメリカにのみ生息するシカネズミやコメネズミなどであり、その他の国々では発生が全く報告されていない。しかし、船舶などによって感染げっ歯類が我が国にもたらされる可能性もあり、輸入感染症として注意すべきものである。HFRS と HPS の詳細については、配布する別刷りも参照されたい。

表 1. 我が国とハンタウイルス感染症との関わり

年代	場所	感染源	患者数	死亡数
1940 年代	中国(旧満州)	セスジネズミ (<i>Apodemus agrarius</i>)	10,000	3,000
1960 ~ 1970	梅田(大阪)	ドブネズミ (<i>Rattus norvegicus</i>)	119	2
1970 ~ 1984	動物実験施設 全国 21 施設	実験用ラット (<i>Rattus norvegicus</i>)	126	1
1984 ~ 現在	全国 30 ヶ所以上の港湾地区のドブネズミおよび北海道のヤチネズミ(<i>Clethrionomys rufocanus</i>) に抗体陽性例		患者発生の報告なし	抗体陽性例の発見

表2. 北海道の野ネズミ類におけるハンタウイルス感染の血清疫学的調査

調査地点	陽性数/検査数 (陽性率 %)								
	エゾヤチネズミ		アカネズミ		ヒメネズミ		ミカドネズミ		合計
佐呂間	2/14	(14.3)	0/ 2	(0)	0/24	(0)	0/ 0	(0)	2/40 (5.0)
小清水	4/15	(26.7)	0/ 1	(0)	0/ 5	(0)	0/ 0	(0)	4/21 (19.0)
津別	1/33	(3.0)	0/11	(0)	0/10	(0)	0/ 0	(0)	1/54 (1.9)
北見	1/ 3	(33.3)	0/ 3	(0)	0/26	(0)	0/ 0	(0)	1/32 (3.1)
当別	13/120	(10.8)	0/ 3	(0)	N.C.		0/ 0	(0)	13/123 (10.6)
野幌	3/60	(5.0)	0/24	(0)	N.C.		0/ 0	(0)	3/84 (3.6)
上磯	5/30	(16.7)	0/27	(0)	0/66	(0)	0/ 0	(0)	5/123 (4.1)
合計	29/275	(10.5)	0/71	(0)	0/131	(0)	0/ 0	(0)	29/477 (6.1)

N.C.: 捕獲なし

(苅和(4)より引用、一部改変)

2. 我が国とハンタウイルス感染症の歴史的関連

これまでの我が国とハンタウイルス感染症の関わりは、大きく4つに分けることが出来る(表2)。まず、1940年代の中国東北部(旧満州)における旧日本軍の間での流行がある。これは、当時、流行性出血熱と呼ばれ、約一万人の患者と3,000人にもものぼると推測される死亡例のため恐れられた。以前より、本症は、中国、ロシアで原因不明の風土病として知られていたが、関東軍軍医団によってセスジネズミが媒介するウイルス性の疾患であることが初めて明らかにされた。しかし、終戦とともに、関わりは終了した。その後、1950年に勃発した朝鮮戦争時にアメリカ軍を中心とする国連軍に流行した韓国型出血熱も同じものである。

我が国での一般人での流行の初めての報告は、1960年からの約10年間、梅田駅周辺の住民の間での流行である。限られた地区に流行が集中したことから、「梅田熱」とも呼ばれていた。この間、限られた地域で119名の患者が発生し、うち2名が死亡した。感染源として住家性のネズミが疑われたが、特定には至らなかった。また、流行地区の住宅地の再開発後、流行は自然消滅した。その後、同様の流行は日本全域から報告されていない。

都市の一般住民の間での都市型流行の終息に代わるかのように出現したのが、動物実験用のラットを感染源とする実験室型の流行である。1970年の一機関での発生をはじめとして、その後、1984年まで毎年、2から8機関で患者が確認された。合計126名の患者と1名の死亡が報告された。しかし、1981年、感染源となったラットの肺組織から、原因ウイルスを分離する事に成功した。組織培養細胞で原因ウイルスを培養することが可能になったことから、感染細胞を抗原とした間接蛍光抗体法(IFA)によって、血清診断が広く開始した。これによって、汚染動物の摘発淘汰が進み、1985年以後は、散発的な抗体陽性ラットの発見は報告されるものの、患者の発生は全くなくなった。

抗体測定が可能になるに伴い、同時に実施された屋外のドブネズミを中心とした疫学調査によって、感染ドブネズミが我が国のほぼ全域に生息していることも明らかとなった。近年の新興・再興感染症対策として、港湾地区を中心として各地でげっ歯類を対象とした血清疫学調査が継続されている。東大の吉川らの報告書によれば(3)、1994年から1997年までの間に、小樽、東京、横浜、名古屋、関西空港、神戸、徳山、門司、博多、長崎の10地区で抗体陽性ドブネズミが確認されている。過去の報告も合わせると、その他に数カ所以上で陽性ネズミが得られている。また、北大の苅和らによって、北海道に生息して

表3. 我が国の人におけるハンタウイルス抗体保有調査

対 象	年	検体数	陽性数	陽性率(%)
一般成人血清				
東京都 (6)	1983	530	5	0.94
秋田, 岩手, 宮城, 新潟, 群馬, 長野, 埼玉, 福岡各県 (5)	1991	550	0	0.0
北海道 (5)	1993	1,000	0	0.0
抗体陽性例検出グループ				
東京都埋立処分場作業従事者 (6)	1983	732	33	4.5
自衛官 (屋外作業従事, 北海道) (7)	1999	207	2	1.0
原因不明肝炎患者 (東京) (5)	1990年代	105	3	2.9
原因不明肝炎患者 (北海道) (5)	1990年代	60	1	1.7



図1. 日本と近隣におけるハンタウイルスの分布

いるヤチネズミが高率に、ハンタウイルスに感染していることを明らかにした(表2)(4)。これまでに陽性個体北海道内の7地区で確認されており、ヤチネズミのみ約10%が抗体陽性である。それらはいずれも、北欧で流行しているプーマラ型のハンタウイルスである。

図1に我が国と近隣のハンタウイルス分布の様子をまとめた。近隣の中国や韓国はHFRS原因ウイルスのうち、ハンタン型とソウル型の流行国であり。極東ロシアにもハンタン型やさらには別のプーマラ型の存在も予想される。そして、我が国の各地ではソウル型感染ドブネズミが、また、北海道ではプーマラ型感染ヤチネズミが見つかっている。ハンタン型ウイルス感染野ネズミは発見されていないものの、北海道以外では、野ネズミを対象としたハンタウイルスの血清疫学的研究はほとんど行われていないため、実際にはハンタン型ウイルス感染例が存在する可能性もある。

このような国内の状況から、人の感染例の調査が強く望まれてきた。これまでの限られ

た成績では(表3) 東京、本州の各県、北海道で得られた一般成人、約 2,000 例 (5) の血清ではわずか 5 例のみが陽性で、しかもその抗体価は低かった (1:16, 32) (6)。しかし、抗体陽性ドブネズミが多数生息していた埋立処分場で作業に従事していた人、732 例中 33 例が抗体陽性を示し (抗体価、1:16-256)、ドブネズミの保有するハンタウイルスも人に感染性を有することが明らかになった(6)。同様に北海道の部隊に 5 年間以上所属し、野外訓練を通じて野ネズミとの接触が起こり得た自衛官、207 例中 2 例が明らかに抗体陽性であった (7)。いずれも、HFRS に特徴的な症状を示した既往はなく不顕性もしくは軽症で経過したと考えられる。また、最近我々は、原因不明の肝炎患者の中にハンタウイルス抗体陽性者が含まれることを見いだした (5)。一般成人血清での陽性率に比べ明らかに高率であること、抗体は蛍光抗体法、ELISA, 中和試験、および Western blot 法の全てで確認されていること、さらには中国や東南アジアでの報告からハンタウイルスが肝炎を発症することが報告されていることから、我が国でもハンタウイルス感染と肝炎と何らかの関連がある可能性があり、さらに調査を継続している。

3. 実験動物における感染病態

HFRS 原因ウイルスの実験用ラットでの感染病態を中心に述べる。一般に、ハンタウイルス自然感染げっ歯類は、感染しても全く無症状であるが、高い血中抗体価を保有しながらウイルスを糞尿や唾液中に排泄し続けている。それらの飛沫によって呼吸感染する。ラットを感染源とする実験室型流行の際も、飼育期間が長い、加齢の進んだものに抗体陽性率が高く、それらから容易にウイルスが分離された。また、妊娠ラットへの実験感染の成績からは、垂直感染は認められず、これは母ラットからの移行抗体のためと考えられている。これらの流行の状況から、実験室型流行では持続感染した成熟ラット間で水平伝播が容易に拡大したと考えられている。しかし、実験的に成熟ラットにウイルスを接種して持続感染を成立させることは困難である。一般に感染し、高い抗体価を示すものの、不顕性感染後、回復しウイルスの分離は困難になる。しかし、幼若動物や免疫学的に欠損している個体に感染させそれが死亡から耐過したような場合には容易に持続感染する。また、持続感染状態の成熟ラットと非感染成熟ラットを同居させても伝播は成立しない。このため、実験用ラットの場合にも流行が成立するためには感染の他に何か関連因子の存在が示唆されている。

関連因子として、他の微生物による重感染の可能性が疫学的に示唆されている。すなわち、汚染ラットを、微生物学的清浄度の高い飼育室に移して飼育したところ、感染が自然消滅した例のあること、流行発生施設の多くがコンベンショナル環境下、過密飼育で一般的な感染症が常在していたこと、また、梅田でのドブネズミを感染源とする流行も、地域の衛生状態が改善されたことにより自然消滅したこと等である。飼育環境の影響を実験的に確認する事は困難な点が多いが、微生物学的清浄度の高い飼育環境を維持することを考慮すべきであろう。

4. 実験動物の感染診断法

実験動物の感染診断にはハンタウイルスが感染した組織培養細胞を抗原とする間接蛍光抗体法 (IFA) が広く用いられてきた。しかし、IFA では抗原の作成には細胞にウイルスを

表4. HFRS と HPS の診断基準

腎症候性出血熱(HFRS)	ハンタウイルス肺炎候群(HPS)
<p>【定義】 ハンタウイルス(ブニヤウイルス科ハンタウイルス属)による熱性・腎性疾患で、極東アジアから東欧、北欧にかけて広く分布する。HFRS ウイルスとね称する。</p>	<p>【定義】 ブニヤウイルス科、ハンタウイルス属のウイルス(Sin Nombre virus)による急性呼吸器感染症で、現在米国あるいは南米の国で発生がある。</p>
<p>【臨床的特徴】 ネズミに咬まれたり、排泄物(エアロゾルの吸入を含む)に接触することによりヒトにウイルスが伝播する。このウイルスはヒトに感染すると状況により重篤な全身感染、あるいは腎疾患を生じ、以下の型が知られている。 重症アジア型: ドブネズミ、高麗セスジネズミが媒介する。潜伏期間は10~30日で、発熱で始まる有熱期、低血圧期(ショック)(4~10日)、乏尿期(8~13日)、利尿期(10~28日)、回復期に分けられる。全身皮膚に点状出血斑が出ることもある。発症から死亡までの期間は4~28日で尿素窒素は50~300mgに達する。常時高度の蛋白尿、血尿を伴う。 軽症スカンジナビア型: ヤチネズミによる。ごく軽度の発熱、蛋白尿、血尿のみで、きわめてまれに重症化する。</p>	<p>【臨床的特徴】 前駆症状として発熱と筋肉痛が100%にみられる。次いで咳、急性に進行する呼吸困難が特徴的で、消化器症状及び頭痛が70%以上に伴う。最もありふれた症状は頻呼吸(100%)、頻拍である。半数に低血圧等を伴う。発熱・悪寒は1~4日続き、次いで進行性呼吸困難、酸素不飽和状態に陥る(肺水腫、肺浮腫による)。早い場合は発熱等発症後24時間以内の死亡も頻繁に見られる。X線で肺水の貯留した特徴像が出る。死亡率は約60%という報告もある。 感染経路としては、手足の傷口からウイルスに汚染されたネズミの尿、唾液が接触して入る、ネズミに咬まれる、ウイルスを含む尿、唾液により汚染されたほこりを吸い込む(これが最も多い)等による。 媒介動物は、米国ではシカシロアシネズミ(<i>Peromyscus maniculatus</i>)がウイルス保有動物として最も一般的である。ウイルスを媒介するこの群のネズミは米国、カナダ、南米(チリ、アルゼンチン等)、にも存在する。このネズミとウイルスは日本では見つかっていない(1998)。</p>
<p>【報告のための基準】 診断した医師の判断により、症状や所見から当該疾患が疑われ、かつ、いかのいずれかの方法によって病原体診断や血清学的診断がなされたもの ・病原体の検出 例、急性期の血液、尿からウイルスの分離など ・病原体の遺伝子の検出 例、PCR法など ・病原体に対する抗体の検出 例、血清抗体の検出(ELISA、免疫蛍光法)など</p>	<p>【報告のための基準】 診断した医師の判断により、症状や所見から当該疾患が疑われ、かつ、いかのいずれかの方法によって病原体診断や血清学的診断がなされたもの ・病原体の検出 例、ウイルスの分離など ・病原体の遺伝子の検出 例、PCR法など ・病原体に対する抗体の検出 例、免疫蛍光法やELISA法でのIgM、IgGの検出など</p>

「感染症新法に基づく医師からの都道府県知事等への届け出のための基準」より抜粋

感染させることが必要であり、また、蛍光像をもとにして肉眼判定するなどの制限があった。このため、他の多くの感染症の血清診断法と同様、ELISAによる診断キットの開発がすすめられ、来年より市販予定である。

ラットがハンタウイルスに感染した場合、感染1週間後より血中の抗体が出現し、以後、IFAで数百から数千倍以上の抗体価が持続する。このため、低力価の反応例が検出された場合を考慮し、ペア血清もしくは、同一個体から部分採血によって経過血清を得るなどの対応を考慮することにより確実な血清診断が可能である。

HFRSの原因となるハンタウイルスには、4つの血清型、ハンタン型、ソウル型、ドブラバ型およびプーマラ型がある。それらは互いに抗原性が近似しており、最低でも1/8の交差が認められる。しかし、HPSの原因ウイルスであるシンノンブレ型とはHFRSウイルスは1/16以下しか交差しない例も多いため、既存のHFRSウイルスを抗原とした診断法ではHPSウイルス感染を検出出来ないことが考えられる。疫学的に、HPS原因ウイルスの自然宿主であるシカネズミやコメネズミの類が関連すると考えられる場合、関係研究機関(国

立感染症研究所、北海道大学医学部附属動物実験施設)へ個別に連絡して対応することが必要である。

5. 人の症状と診断

HFRS と HPS は感染症予防法の改正によって、診断した医師による全数届け出が義務づけられた四類感染症となった。このため、診察した医師が臨床的特徴等から HFRS や HPS を疑う場合、国立感染症研究所が医師からの連絡に基づき、その後の抗体測定による血清診断にあたることになっている。診断のための基準として、平成 11 年 3 月、「感染症新法に基づく医師からの都道府県知事等への届出のための基準について」が厚生省保険医療局結核感染症課長通知として全国の衛生部へ示されている。表 4 に参考資料として示した。HFRS や HPS は我が国ではなじみの薄い感染症であるので、医師の診察を受けるにあたって、これをもとにある程度自己診断し、業務内容も合わせ伝えることが望まれる。

6. 終わりに

エマージング感染症という言葉が頻繁に眼につくようになった。エマージング感染症の多くが動物由来の人獣共通感染症であることから、実験用動物由来の感染症にも今後、益々注意をはらう必要がある。その意味で、ハンタウイルス感染への対応の原則はその他の人獣共通感染症への対応と共通する部分が多い。本講義がそれらへの対応の一助になれば幸いである。

引用文献

- (1) 有川二郎、橋本信夫：腎症候性出血熱．ウイルス 36：233-251、1986
- (2) 有川二郎：ハンタウイルス感染症．ウイルス 46：119-129、1996
- (3) 吉川泰弘：厚生科学研究費、新興再興感染症事業、輸入動物及び媒介動物由来人獣共通感染症の防疫対策に関する総合的研究 平成 9 年度研究成果報告書 1998
- (4) 菊和宏明：新しいハンタウイルス感染症．臨床と微生物 24：557-565、1997
- (5) Kariwa H, Yoshimatsu K, Araki K, Chayama K, Kumada H, Ogino M, Ebihara H, Murphy ME, Mizutani T, Takashima I, Arikawa J: Detection of hantaviral antibodies among patients with hepatitis of unknown etiology in Japan. Microbiol and Immunol 44:357-362, 2000.
- (6) 橋本信夫、森田千春：腎症候性出血熱、獣医学 1985 199-227, 1985
- (7) 有川二郎 他：我が国の人におけるハンタウイルス抗体保有調査．第 48 回日本ウイルス学会発表

プリオン病

長崎大学大学院医学研究科・感染分子病態学
片 峰 茂

ヒトのクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)や動物のスクレイピー、牛海綿状脳症(BSE、別名狂牛病)などのプリオン病は異常プリオン蛋白の中枢神経組織への沈着を伴う神経変性疾患であるが、伝播性(感染性)であることが重要な特徴である。異常プリオン蛋白(PrP^{Sc})は正常プリオン蛋白(PrP^{C})より翻訳後立体構造変換により生成されると考えられている。正常型が主にヘリックス構造をとりプロテアーゼ感受性であるのに対し、異常型はシート構造を多く有しプロテアーゼ処理や熱処理に耐性を示す。感染因子(プリオン)の本体は、この PrP^{Sc} そのものであるとする「プリオン仮説」が有力である。仮説によれば、 PrP^{Sc} との相互作用による PrP^{C} の異常型への持続的変換が複製の実態であることになる。この説が正しければ、単一の蛋白のみから成るプリオンは全く新しい概念の感染因子ということになる。プリオン仮説は未だ最終証明には至っておらず、反論も存在する。この説の検証は未だ生物学の最重要課題の一つである。しかし近年の遺伝子改変動物を用いた研究により仮説を支持する重要な知見が得られつつあり、1998年に仮説の提唱者ブルシナーにノーベル賞が授与された。

BSEは1986年に英国で初めて報告されたウシのプリオン病であり、ヒツジのくず肉より作られた蛋白性飼料を介してスクレイピーがウシに伝達したものである。以後1-2年の間に英国全土に広がり1992年には英国における感染牛の総数は4万数千等を数えるに至った。ところが1996年、英国において既知のCJDと臨床像および病理像を異にする若年発症の10症例が見い出され、新型CJD(New variant CJD)と命名された。プリオン蛋白遺伝子変異も見い出されないことから、遺伝性プリオン病の可能性も否定された。当初からBSEが食肉を介してヒトに伝播した可能性が強く疑われてきたが、最近になってその信憑性がますます強まっている。すなわち、zoonosisとしてのプリオン病がにわかに注目されることとなった。

幸いにして本邦においてはBSEの発生はないが、不幸にも硬膜移植後のCJD患者が70名をこえ感染性プリオン病の脅威にさらされている。硬膜移植は年間2万例の症例に実施されており、旧処理法の硬膜は約10年間使用されていた。つまり潜在的に危険な硬膜移植患者は20万人に達する。また、北本らの遺伝子解析の結果、家族性プリオン病の家系が多数日本に存在することが明らかとなり、日本で発病するプリオン病の15%が何らかの遺伝子変異の存在する家族性プリオン病である。プリオン病には有効な治療手段がなく発病すると手の施しようがない。発病遅延のための方策を開発することが緊急の課題である。