

エボラ出血熱の流行と日本における感染予防対策の現状

The Outbreak of Ebola Virus Disease and Current Status of Prevention Measure in Japan

山村 裕美
Yamamura Hiromi

アフリカで流行が繰り返されているエボラ出血熱の原因ウイルスとそのウイルス学的特徴および臨床症状・現在の治療法について概説する。また、治療薬およびワクチンの開発の現状と日本における行政・医療機関を中心としたエボラ出血熱等危険な感染症予防対策について紹介する。

Recently, there is increasing interest for prevention measure against many of infectious diseases including Ebola virus disease (EVD). In this review, we aim to provide an overview of EVD including virological characteristic of Ebola virus. Moreover, we will introduce the development of anti-Ebola virus drugs and vaccines, and infection prevention measures in Japan.

キーワード：エボラ出血熱，エボラウイルス，治療薬，ワクチン，感染予防対策

1 はじめに

エボラ出血熱とは、エボラウイルス感染を原因とし、重篤な場合は出血を伴い死に至る流行性の急性熱性疾患である。1976年にスーダンおよびザイールで初めて発見されて以来、しばしばアフリカにおいて流行が繰り返されてきた（表1）。

表1 エボラ出血熱の発生（WHO ホームページより一部改変）

発生前(月)	国	ウイルス種	患者数	死亡者数	致死率(%)
2012	コンゴ民主共和国	ブンディブギョ	57	29	51
2012	ウガンダ	スーダン	7	4	57
2012	ウガンダ	スーダン	24	17	71
2011	ウガンダ	スーダン	1	1	100
2008	コンゴ民主共和国	ザイール	32	14	44
2007	ウガンダ	ブンディブギョ	149	37	25
2007	コンゴ民主共和国	ザイール	264	187	71
2005	コンゴ民主共和国	ザイール	12	10	83
2004	スーダン	スーダン	17	7	41
2003 (11-12月)	コンゴ民主共和国	ザイール	35	29	83
2003 (1-4月)	コンゴ民主共和国	ザイール	143	128	90
2001-2002	コンゴ民主共和国	ザイール	59	44	75
2001-2002	ガボン	ザイール	65	53	82
2000	ウガンダ	スーダン	425	224	53
1996 (7-12月)	南アフリカ	ザイール	1	1	100
1996 (1-4月)	ガボン	ザイール	60	45	75
1995	コンゴ民主共和国	ザイール	315	254	81
1994	コート・ダ・ジュール	タイフォレスト	1	0	0
1994	ガボン	ザイール	52	31	60
1979	スーダン	スーダン	34	22	65
1977	コンゴ民主共和国	ザイール	1	1	100
1976	スーダン	スーダン	284	151	53
1976	コンゴ民主共和国	ザイール	318	280	88

2014年に西アフリカ（ギニア、リベリアおよびシエラレオネ）を中心として発生した大流行では、世界中への感染拡大が懸念される事態となった。

交通網が発達し、あらゆる面のグローバル化が進む中で、ウイルス等の感染症予防対策は今後さ

らに重要な課題となる。

本稿では、エボラ出血熱の原因ウイルスの特徴と臨床的特徴および現在の治療法について概説する。さらに現在開発中の治療法およびワクチンに関する進捗、日本におけるエボラ出血熱感染予防対策について紹介する。

2 エボラウイルスおよびエボラ出血熱

2.1 エボラウイルス¹⁾

ウイルスとは、自己で増殖できず、生きている細胞に進入して増殖する特徴を有する最小の生物である。

エボラウイルスはエボラ出血熱の原因となる病原体であり、フィロウイルス科に属するRNAウイルスである。RNAウイルスはウイルスの遺伝情報をRNA（リボ核酸）にコードしているため、DNAウイルスと比較し不安定であり、遺伝子変異誘発率が高いことを特徴とする。

エボラウイルスは電子顕微鏡では多形性で長い線維状、U字状あるいはゼンマイ状を示す（写真1）。

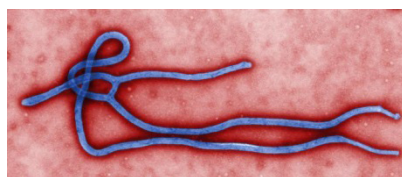


写真1 エボラウイルス電子顕微鏡像³⁾

エボラウイルスが分離された土地あるいは検疫

所にちなんで、①ザイール、②スーダン、③ブンディブギョ、④レストン（フィリピン）および⑤タイフォレストの5種類が存在する。これら5種の中で、①ザイールエボラウイルスが最も強い病原性を示し、2014年に大流行したエボラ出血熱の原因ウイルスである可能性が報告されている²⁾。

2.2 エボラ出血熱⁴⁾

(1) 感染経路

エボラウイルスは粘膜表面に触れることで感染する（経粘膜感染）。空気感染はしないと考えられているが、飛沫感染は否定できない。アフリカにおける感染の多くは、ウイルスの自然宿主と考えられている動物（オオコウモリ等）との接触またはそれらの摂食、および感染者の体液（血液、吐しゃ物等）に直接触れたことによるものと考えられている（図1）。

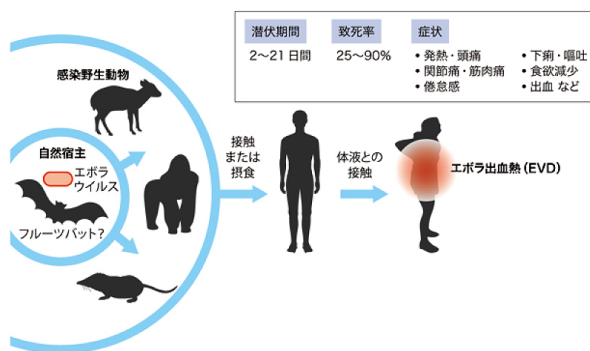


図1 エボラウイルスの感染経路⁵⁾

(2) 症状

エボラウイルスの潜伏期間は2~21日であり、感染から平均7~10日で発症する。突発的なインフルエンザ様症状（発熱、筋肉痛および悪寒等）から始まり、次いで嘔吐、下痢、発疹等が現れる。重篤な場合、出血（吐血、消化管出血）と多臓器不全により発症から6~16日で脱水または出血性疾患により死に至る。医療条件、衛生条件にもよるがアフリカにおいてその致死率は非常に高く50%以上であると報告されている⁴⁾。

(3) 検査・診断

検体として、血液、咽頭拭い液、尿検体を用いる。エボラウイルス遺伝子は感染後48時間以降で検出可能である。迅速診断として、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）等を用いウイルス

ゲノムを検出する方法、ウイルス抗原あるいはウイルス抗体を検出する酵素免疫測定法（ELISA）などがある。血液、体液等から培養細胞を用いてウイルスを分離するのがもっとも確実な検査法であるが、通常1週間以上を要する。これらの方法により、いずれかで陽性反応が認められた場合、「エボラ出血熱」と診断される。

(4) 治療法

現在、エボラ出血熱に特異的な治療法および薬剤は確立されていない。しかし、最近の研究で死因の主な原因は出血よりも下痢および嘔吐による脱水および電解質異常によることが報告され、対症療法として電解質を加えた静脈内輸液（3-5 L/日）により改善した例も報告されている⁶⁾。

3 エボラ出血熱に対する治療薬およびワクチン開発の現状

3.1 抗ウイルス薬の開発

抗ウイルス薬はウイルスのライフサイクルである①ウイルスの細胞への吸着・侵入、②脱殻、③ウイルス核酸の転写・複製、④ウイルスタンパク質の合成および⑤発芽による細胞からの放出、のいずれかを阻害するように設計されている。

ウイルスは生きている細胞内でその代謝系を利用して増殖する性質を有し、また、薬剤耐性変異を獲得しやすいため、ウイルスに特異的で、有効かつ副作用の少ない薬剤の開発は困難である。

3.2 エボラ出血熱に対する治療薬の開発⁴⁾

現在、エボラ出血熱に対する効力が期待される様々な薬剤が開発されている。一部の薬剤については臨床試験段階に入っており、少数のエボラ出血熱患者の治療に実際に用いられた薬剤もある。

(1) ファビピラビル (Favipiravir, T-705)

ヌクレオシドアナログ、すなわち核酸（ヌクレオシド）に類似した形の低分子医薬品である。インフルエンザ治療薬（アビガン錠）として開発された。RNA依存性RNAポリメラーゼ阻害剤であり、広範囲のRNAウイルスに対し増殖阻害効果を有することが認識されている。エボラ出血熱に対しても非霊長類レベルで効果が認められている。

(2) TKM-Ebola

エボラウイルスに特異的な siRNA を含有する脂質ナノ粒子。RNA 干渉による遺伝子発現の抑制により、ウイルスタンパク質の発現を阻害する。モルモットあるいはアカゲザルを用いた実験において、ウイルス感染直後の投与でエボラ出血熱に対する効果が認められた。健常成人を対象とし被験薬の薬物動態や安全性の確認を目的としたフェーズ 1 の臨床試験が行われた。

(3) BCX-4430

ヌクレオシドアナログであり、RNA ウイルス感染細胞におけるウイルス遺伝子複製を阻害する。カニクイザルにおいてエボラウイルスと同じフィロウイルス科に属するマールブルグウイルスに対する抗ウイルス活性が認められている。

(4) AVI-6002

エボラウイルスに特異的な化合物（ホスホロジアミデートモルホリノオリゴマー、PMO）であり、ウイルス遺伝子の発現抑制を介した抗ウイルス作用を有する。アカゲザルにおいて、ウイルス感染後直後の投与に効果があることが示された。

(5) ZMapp

エボラウイルスに対する 3 種のヒトモノクローナル抗体を混合した抗エボラウイルス薬。作用機序は抗体によるウイルス中和作用であり、カニクイザルにおいて、感染後 5 日以内の投与でも抗ウイルス効果を示したことが報告されている。未認証薬であるが、エボラ出血熱患者に実験的に投与され、症状の改善が認められた。

3.3 エボラ出血熱に対するワクチンの開発

ワクチンとは病原性を弱めた、あるいは不活化した微生物を含有する製剤である。これらの接種により、病原微生物の感染時、速やかな二次免疫反応により感染症を予防または減弱させることが期待できる。

(1) 変異ウイルス（ Δ VP30 ウイルス）を用いた不活化ワクチン⁷⁾

エボラウイルスの増殖に必須の遺伝子 VP30 を人工的に欠損させた変異ウイルス（ Δ VP30 ウイルス）を過酸化水素水で不活化処理した不活

化ワクチンである。霊長類（カニクイザル）における有効性が確認された（図 2）。

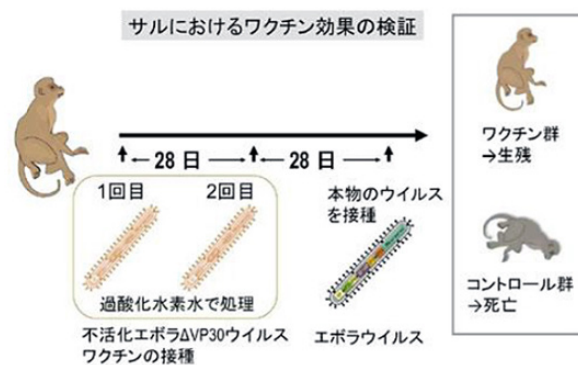


図 2 Δ VP30 ウイルスを用いた不活化ワクチン概要⁸⁾

Δ VP30 ウイルスは特定の人工細胞でしか増殖できないため、ワクチン開発従事者への感染リスクが低いことを利点とする。また、 Δ VP30 ウイルスは、エボラウイルスを構成するほぼ全てのウイルスタンパク質を有するため、より特異性の高いワクチン効果が期待できる。

(2) VSV-ZEBOV ワクチン⁹⁾

VSV-ZEBOV ワクチンとは、遺伝子組換えで弱毒化した水疱性口内炎ウイルスの表面蛋白質を、ザイールエボラウイルスのエンベロープタンパク質（ウイルスゲノムを覆う外膜）で置き換えた弱毒生ワクチンである。

健常人ボランティアを対象とした初期段階の臨床試験が行われ、ワクチンを投与された被験者の多くに、接種後 14 日以内にザイールエボラウイルスに対する抗体が作られていたことが確認された。

4 エボラ出血熱予防対策

エボラウイルスはヒトあるいは動物の生死に関わる重篤な病気の病原体であり、毒性や感染性が最強クラスのレベル 4 に分類されている。そのため、エボラウイルスは高度封じ込め実験室と呼ばれるバイオセーフティーレベル（BSL）4 の施設内でなければ取り扱うことはできない。

日本では、エボラ出血熱の疑われる患者の検体は、エボラ出血熱診断マニュアル¹⁰⁾に基づき国立感染症研究所にある封じ込め実験室施設（BSL3）内で検査・診断が行われている。

エボラ出血熱への対応は、まず、この感染症が国内に入り込むことをできる限り防止することで

ある。日本ではどのようにエボラ出血熱に対する感染予防対策がなされているかを紹介する。

4.1 行政による対応強化

外務省は、ホームページなどで一般の旅行者に対し、エボラ出血熱発生または流行地域への不要不急の渡航を控えるよう、呼びかけを行っている。また、厚生労働省は一般向けにエボラ出血熱およびデング熱に関する情報を提供している¹¹⁾。さらに、発生または流行地からの帰国者については、検疫法に基づく健康監視対象者として対応を行っている。

4.2 医療機関による適切な対応

エボラ出血熱は、『感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律』に基づき、感染力・重篤度・危険性が極めて高く、早急な届出が必要である 1 類感染症に指定されている。そのため、医師は診断後（エボラ出血熱疑いも含み）直ちに保健所に届け出る義務がある。また、1 類感染症の治療は、各都道府県において指定されている感染症指定医療機関で対応することになっている。

医療従事者は感染防止のため感染防護服やゴーグルあるいはフェイスシールド等の装備が必要となる場合もある（図 3）。



図 3 医療従事者の感染予防装備¹¹⁾

4.3 国民への協力要請

渡航予定者については、不要不急の渡航を控え、流行国における患者等への接触を極力避けるよう、協力を要請している。

また、エボラ出血熱が発生・流行した国からの帰国者は検疫法に基づく健康監視の対象となり、潜伏期間である帰国後 21 日までは検疫所に朝夕 1 日 2 回の体温測定および健康状態の届け出に協力する必要がある。さらに、帰国後 1 カ月以

内に発熱した場合は、地域の医療機関を受診することは控え、まず保健所に連絡をし、その指示に従い感染症指定医療機関を受診する必要がある。

5 まとめ

ウイルス感染のパニック映画のモデルとなっているエボラ出血熱であるが、研究が進み、治療法や対処法も確立されつつある。幸い、日本では、未だ感染者・発症例は報告されていないが、日々、様々な国からの人や物資の往来がある中、現行の感染症予防対策は決して十分であるとはいえない。

現在の情報を正しく理解したうえで、感染予防に関連した技術の開発および感染予防対策の提案を行っていくことが医療関係者をはじめ関連する技術士の今後の課題となるであろう。

<引用文献>

- 1) Elshabrawy H.A. et al. : Reviews in medical virology, doi 10.1002/rmv.1841, Wiley Online Library, 2015
- 2) Calvignac-Spencer S. et al. : PLOS Currents Outbreaks, 6, June 16, 2014
- 3) CDC/Cynthia Goldsmith - Public Health Image Library, #10816
- 4) Goeijenbier M. et al. : The Netherlands Journal of Medicine, 72 (9), pp.442-448, 2014
- 5) 嘉糠洋陸 : 実験医学, 33 (1), 2015
- 6) Lyon G.M. et al. : New England Journal of Medicine 371 (25), pp.2402-2409, 2014
- 7) Marzi A. et al. : Science, 348 (6233), pp.439-429, 2015
- 8) 河岡義裕 : 新しいエボラワクチンの開発に成功 東京大学プレスリリース, March 27, 2015
- 9) Regules J.A. et al. : New England Journal of Medicine, Epub ahead of print, April 1, 2015
- 10) 国立感染症研究所 : エボラ出血熱診断マニュアル
- 11) 国際厚生事業団 : 平成 26 年度新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究推進事業研究成果発表

山村 裕美 (やまむら ひろみ)
技術士 (生物工学部門)

山村技術士事務所 代表
医学博士、臨床検査技師
e-mail : yamamuhnaga@gmail.com

