

ウエストナイル熱／脳炎

高 崎 智 彦

(キーワード：ウエストナイルウイルス，日本脳炎，フラビウイルス)

WEST NILE FEVER／ENCEPHALITIS

Tomohiko TAKASAKI

(Key Words : West Nile virus, Japanese encephalitis, flavivirus)

1937年にウガンダのウエストナイル地方で発熱した女性から分離されたウエストナイルウイルスは，鳥と蚊の間で感染環が維持され，主に蚊を介してヒトに感染し，単純性発熱疾患や脳炎を引き起こす。1990年代からヨーロッパでも時々流行し，1999年ニューヨークで流行したのが西半球での初めての流行であった。この北米の流行では従来の流行より，感染鳥の発病や死亡，ウマとヒトにおける流行，重篤な脳炎患者の発生が顕著で，北米でその流行は毎年拡大しており，終息の気配はない。ウエストナイルウイルスはフラビウイルス科に属するウイルスで，感染した場合，発熱のみで軽快するウエストナイル熱は，単なる熱性疾患であるが，脳炎にいたると同じフラビウイルス科のウイルスである日本脳炎に類似したウイルス性脳炎である。ウエストナイル熱／脳炎が日本において発生した場合は，感染症法上は4類感染症（全数把握）として取り使われる感染症である。

病原体の疫学

トリが固有宿主であり，増幅動物である。終末宿主としてヒト・ウマなどがあげられる。米国で感染が確認された鳥の種類は170種以上におよぶ。ウエストナイルウイルスはアフリカ，ヨーロッパ，中東，中央アジア，西アジア，オーストラリア（クンジンウイルス）など広い地域に分布している（図1）。1999年夏にそれまで西半球には存在しなかったウエストナイル熱／脳炎がはじめてニューヨークで流行した²⁾。最近の流行としては，アルジェリ

ア（1994），ルーマニア（1996-1997），チェコスロバキア（1997），コンゴ共和国（1998），ロシア（1999），米国（1999-2003），イスラエル（2000），チュニジア（2003）などがあげられる³⁾⁴⁾。米国に侵入したウエストナイルウイルスは，その後，米国ほぼ全域に拡大し，2002年は米国44州で4,156人の患者が発生し，284の死亡例をみた。また，カナダでも約400人の患者が発生した。2003年になっても終息の気配はみせず，米国では8,470人以上の患者発生が確認されている（図2：2003年11月19日現在）。メキシコ・カリブ海諸国にも広がっている（図1）。

ウエストナイルウイルスは，1本鎖RNA・エンベロープを有する直径40-50 nmの球形ウイルスである（図3）。媒介蚊は，主にアカイエカやコガタアカイエカなどのイエカ属だが，ヤブカ属の蚊などにも媒介能力があり（図4），媒介可能な蚊の種類は，米国では40種類以上と日本脳炎ウイルスに比べて多岐にわたる⁵⁾。鳥類は暴露に続いて2-10日間以上ウイルス血症をきたす。ヒトや馬は終宿主であり，ウイルス血症は認められるがウイルス量は低い。一方，特殊な感染経路として，2002年のアメリカ合衆国の流行では輸血や血液製剤での感染例や，臓器移植により感染した症例も報告されている⁶⁾。米国では輸血用製剤のスクリーニング検査が実施されている。2003年6月から9月中旬までに，約250万献血血液がスクリーニングされ1285検体（0.05%）がPCRで陽性であった⁷⁾。

国立感染症研究所 National Institute of Infectious Diseases ウイルス第1部 第2室

Address for reprints : Tomohiko Takasaki, Department of Virology 1st, Vector-Borne Virus Laboratory, National Institute of Infectious Diseases, 1-23-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8640 JAPAN

Received November 25, 2003

ウエストナイルウイルスの分布地域 (1999年)



2003年8月現在



図1 ウエストナイルウイルスの分布地域 (1999年と2003年の比較)

診断と治療

a) 臨床症状

人における潜伏期間は2から15日で、多くは不顕性感染(約80%)に終わる(図5)⁷⁾。髄膜脳炎を発症しない場合は急性熱性疾患であり、短期間に回復する。ヒトの発病前の1ないし5日間はウイルス血症が存在する可能性がある。ウイルス血症の期間は、平均6.2日間(1から11日間)である。

ウエストナイル熱の臨床症状は発熱、頭痛、背部痛、筋肉痛、食欲不振などの症状が3-6日間続く。リンパ節腫脹や発疹が認められることもある。

筋力低下が主症状となり、ギラン・バレー症候群様症状を呈することもある。実際、この筋力低下はポリニューロパチーの結果であり、剖検例からも脊髄神経根に著明な炎症所見を認めたと報告されている⁹⁾。したがって筋力低下をきたした場合は、ウエストナイル脳脊髄膜炎を考えるべきともいえる。

さらに重篤な症状として、激しい頭痛、高熱、筋力低下、弛緩性麻痺および方向感覚の欠如、意識低下、眼痛、昏睡、振戦、痙攣などの髄膜炎・脳炎症状が挙げられ、感染者の約1%が重篤な症状を示すとされている¹⁰⁾¹¹⁾。重症例は主として高齢者に多くみられ、死亡率は髄膜脳炎患者の3%から15%である。しかしながら、脳炎を発病する危険性は小児を含めて全年齢層にある。また、稀に脾炎・肝炎・心筋炎を起こすことがある。

b) 検査成績

髄液検査は必須で、蛋白量・細胞数(リンパ球増多)の上昇

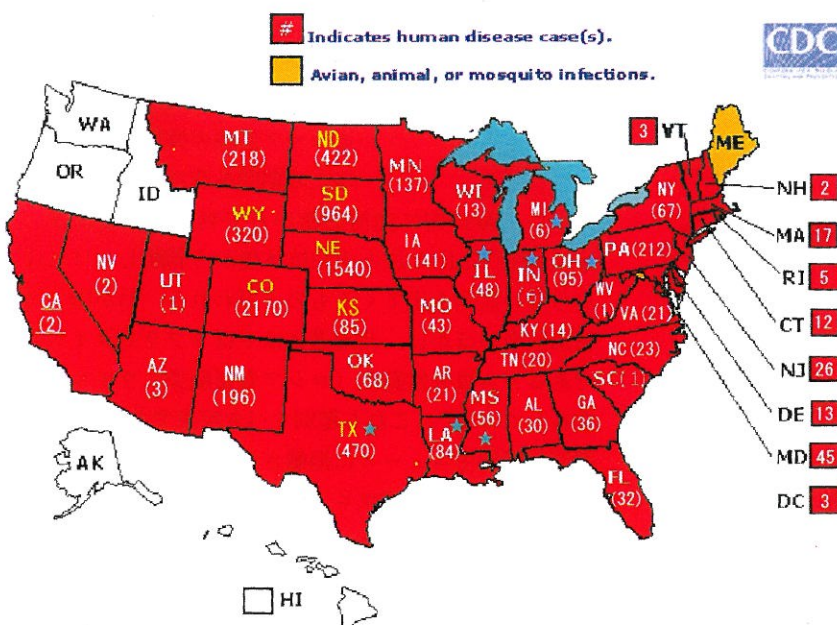


図2 2003年米国におけるウエストナイル患者発生状況 (CDCによる)

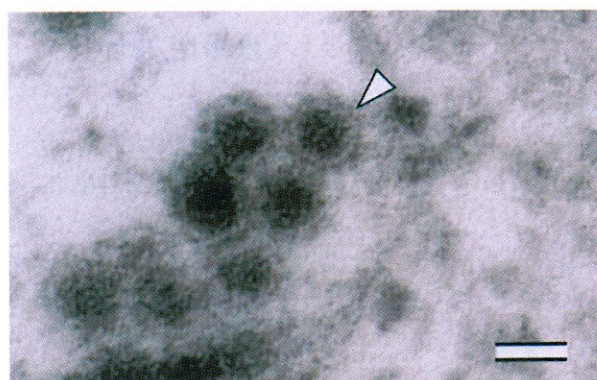


図3 ウエストナイルウイルス（ニューヨーク株）の電子顕微鏡像

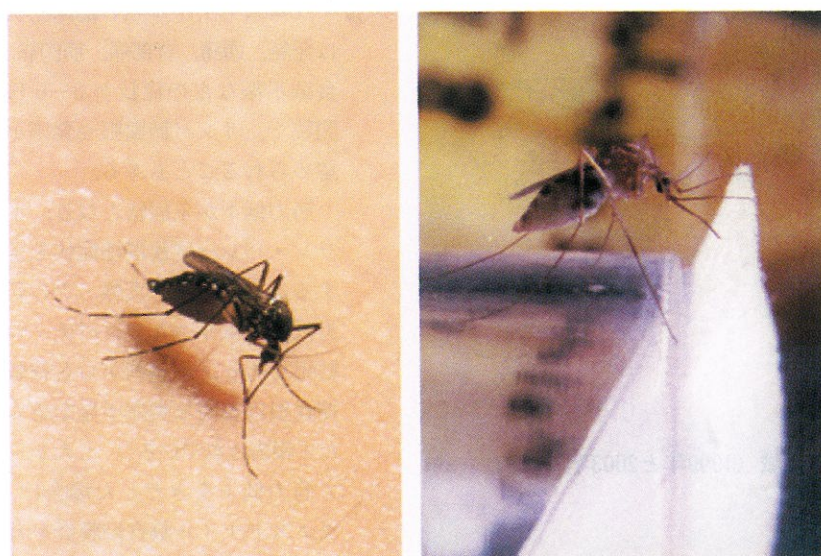
をみる。脳炎症例のMRIでは、T2強調画像では大脳基底核や視床・橋・脳室辺縁部が増強される(http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/resources/fact_sheet_clinician.htm)¹⁰⁾¹¹⁾。これらの病変部位は日本脳炎の場合とほぼ同様である。

c) 診断

診断法としては、血清や脳脊髄液からのRT-PCR法によるウイルス遺伝子(RNA)の検出、ウイルス分離といった病原体診断と血清学的診断による、ウイルス分離や遺伝子検出は発病早期の血液または脳脊髄液から可能で、その検出率は日本脳炎より高く

陽性は性率40パーセント弱とされているが¹⁾、リアルタイムPCR法(TaqMan PCR法)を用いることでより高い検出率が得られることが報告されている¹²⁾。日本脳炎血清型群のウイルスでは抗原性が近似しており、IgG ELISA、補体結合試験、赤血球凝集抑制反応は交叉反応を示す。IgM抗体は比較的特異的であるが、日本脳炎と極めて近い抗原性を示すためIgM捕捉ELISA法でも多少の交叉反応を示す。感染しているフラビウイルスを分類するためには中和試験も特異的であるが、診断には1週間程度の期間が必要である。急性期と回復期の血清または髄液での中和抗体価が4倍以上上昇すれば陽性と判断できる。ペア血清の採取には2週間以上の期間を空けることが望ま

しい。最終的に血清診断のみで判定する場合は、IgM捕捉ELISA法と中和抗体価から判断しなければならない症例も出てくるものと思われる。わが国では日本脳炎のほかに、北海道にはやはりフラビウイルスであるダニ媒介性脳炎(ロシア春夏脳炎)ウイルスが常在しており¹³⁾、これも鑑別すべき疾患である。なお、週間保健衛生ニュースに掲載された「ウエストナイルウイルス病原体検査マニュアル」は、国立感染症研究所のWebサイト<http://www.nih.go.jp/vir1/NVL/WNVhomepage/Labotest.htm>¹⁴⁾で公開されており、適時更新されている。輸入症例のための確定診断のポイントは、流行地への渡航歴である。



ヒトスジシマカ

アカイエカ

図4 ウエストナイルウイルスの媒介蚊たち
(写真提供：大分医科大学 江下優樹博士)

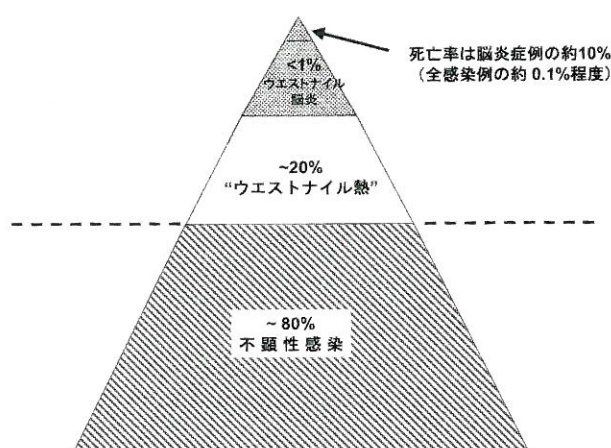


図5 ウエストナイル感染症の氷山図

なお、特異的 IgM, 中和抗体とも日本脳炎ウイルスと交叉するので、日本脳炎ウイルスに対するよりも高値であることを確認する必要がある。IgM においてもペア血清で上昇を確認することが望ましい。

d) 治療と予防法

一般にウエストナイルウイルス感染に対する特異的治療法はない。脳炎を発症した場合は、脳浮腫対策や抗けいれん薬の予防投与を含めた治療など一般的な急性脳炎に対する対症療法を行う¹⁵⁾。

予防法は、流行地域においては蚊との接触を防ぐことである。現在のところウマ用不活化ワクチンはウエストナイルウイルス感染に対して、米国で2001年より承認され使用されているがヒト用のワクチンはまだ実用段階ではない。また、現行の日本脳炎不活化ワクチンはある程度有効であるとする報告と効果を期待できないという報告がある¹⁶⁾¹⁷⁾。日本のようにまだ発生のない地域においては早期にウイルスの侵入を知ることである。したがって、早期にウイルス検査を実施することが重要である。また、鳥類における感染の把握、とくにカラスの死亡等はウイルスの活動動向を知る指標となり(図6)、蚊のコントロールおよび動向の把握と公衆衛生教育、確定診断を行うための検査法の確立と普及も重要となる。また、蚊の発生場所を減少させるための一般市民の協力も必要である。さらに骨髄移植、臓器移植や輸血による感染の危険性は、現状においても十分存在する。ドナーが流行地域の住民であった場合は、その感染を否定する必要がある。

文 献

- 1) Burke DS, Monath TP : Flaviviruses. In : Knipe DM, Howley PM, editor. Fields virology. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, p.1089-1092, 2000.
- 2) Lanciotti RS, Roehrig JT, Deubel V et al : Origin of the West Nile virus responsible for an outbreak of encephalitis in the northeastern United States. Science **286** : 2333-2337, 1999
- 3) Giladi M, Metzker-Cotter E, Martin DA et al : West Nile encephalitis in Israel, 1999 : The New York connection. Emerg Infect Dis **7** : 659-661, 2001
- 4) Habalek Z, Halouzka J : West Nile Fever - a reemerging mosquito-Borne viral disease in Europe. Emerg Infect Dis **5** : 643-650. 1999
- 5) White DJ, Kramer LD, Backenson PB et al : Mosquito surveillance and polymerase chain reaction detection of West Nile Virus, New York State. Emerg Infect Dis **7** : 643-649, 2001
- 6) Iwamoto M, Jernigan DB, Guasch A et al : Transmission of West Nile virus from an organ donor to four transplant recipients. N Engl J Med **348** : 2196-2203 2003
- 7) CDC : Update : Detection of West Nile virus in blood donations--United States. MMWR **52** : States. 916-919, 2003
- 8) Pile J : West Nile fever, here to stay and spreading. Cleve Clin J Med **68** : 553-560, 2001
- 9) Sampson BA, Ambrosi C, Charlott A et al : The pathology of human West Nile virus infection. Hum Pathol **31** : 527-531, 2000
- 10) Weiss D, Carr D, Kellachan J et al : Clinical findings of West Nile virus infection in hospitalized patients, New York and New Jersey, 2000. Emerg Infect Dis **7** : 654-658, 2001
- 11) Humberto Rosas, Franz J. Wippold II. West Nile Virus : Case report with MR Imaging findings. AJNR Am J Neuroradiol **24** : 1376-1378, 2003
- 12) Lanciotti RS, Kerst AJ, Nasci RS et al : Rapid detection of west nile virus from human clinical specimens, field-collected mosquitoes, and avian samples by a TaqMan reverse transcriptase-PCR assay. J Clin Microbiol **38** : 4066-4071, 2002
- 13) 高島郁夫, 早坂大輔 : ダニ媒介性脳炎. ウイルス **49** : 155-163, 1999
- 14) 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. 週刊保健衛生ニュース **1181**,



図 6 ウエストナイルウイルス検査のための死亡カラスの解剖写真

p11-18

- 15) 高崎智彦：日本脳炎，その他の脳炎ウイルス．今日の治療指針2003年版．医学書院，143-144，2003
- 16) Kanesa-Thanan N, Putnak JR, Mangioficio JA et al : Short report, absence of protective neutralizing antibodies to West Nile virus in subjects following vaccination with Japanese

encephalitis or dengue vaccines. Am J Trop Med Hyg **66** : 115-116, 2002

- 17) Takasaki T, Yabe S, Nerome R et al : Partial protective effect of inactivated Japanese encephalitis vaccine on lethal West Nile virus infection in mice. Vaccine **21** : 4514-4518, 2003
(平成15年11月25日受付)