

新興・再興感染症

Emerging and Re-emerging Infections

第549回新潟医学会

日 時 平成11年5月15日（土）午後3時10分～5時10分

会 場 新潟大学医学部 有壬記念館

司 会 鈴木 宏教授（公衆衛生学）

演 者 押谷 仁（公衆衛生学）、山本達男（細菌学）、近藤有好（新潟鉄道健診センター）、片桐幹雄（新潟県福祉保健部）、五十嵐謙一（第2内科）

発言者 薄田芳丸（信楽園病院）、萩尾 覚（新潟検疫所長）

司会 いわゆる「感染症新法」が本年4月より施行されましたが、この法律が改定された背景とそれへの対応を考える上で、今日の会は時宜を得ていると思っております。特に今日お話しいただく5人の先生方は、新潟県においてこの方面で活躍なさっております。私がいろいろと話をしたの会の導入をとの形態はとらず、早速先生方からそれぞれの分野についてお話を伺おうと思っております。

最初に、我々の公衆衛生学教室の押谷講師にお願いいたします。先生には新興・再興感染症の概念とその背景、そして特にウイルス性疾患について話していただきます。先生はこの8月から、マニラにいます WHO 西太平洋事務局の感染症対策課長として出向し、今日の話である新興・再興感染症の WHO 担当官となります。それではお願いいたします。

1) ウイルス性新興・再興感染症

新潟大学医学部公衆衛生学教室(主任:鈴木宏教授)

押谷 仁・鈴木 宏

Viral Emerging and Re-emerging Infections

Hitoshi OSHITANI and Hiroshi SUZUKI

*Department of Public Health,
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Hiroshi Suzuki)*

Emerging and re-emerging viral infections have continuously occurred in many parts of the world. Such viral infections including Ebola virus, Hantavirus Pulmonary Syndrome and influenza virus A (H5N1) occurred in 1990's. There are three sources for new viruses to emerge in human population; 1) new virus variants, 2) introduction from other species, 3) dissemination from smaller population. Many factors should be involved in the emerging or re-emerging of viruses. These include viral, social and environmental factors. The most important viral factor is high mutation rate, particularly in RNA viruses. Various social factors such as population movement, urbanization, and developments in tropical forests are responsible for some emerging or re-emerging viruses. In some viral infections, environmental factors play a crucial role. Technology developments such as enhanced global surveillance and improved laboratory methods have also contributed to the detection of new virus infections. International collaboration system urgently needs to be established to make a quick and appropriate response to emerging and re-emerging diseases. Such international collaboration is organized by the World Health Organization (WHO).

Key words: viral infections, emerging infections, re-emerging infections
ウイルス感染症, 新興感染症, 再興感染症

感染症は有史以来人類にとって大きな脅威であった。しかし今世紀に入り数多くの抗生物質などの感染症に対する薬が開発され、多くの感染症の治療が可能となった。さらにジェンナーの種痘の以来、目覚ましい発展を遂げた

ワクチンは天然痘を地球上から根絶した。これら医学・医療の発展により感染症の問題は、近い将来に完全に解決すると考えられていた時期もあった。しかし1980年代に入ると、HIVが急速に世界中に広がり、それと

Reprint requests to: Hitoshi OSHITANI,
Department of Public Health
Niigata University School of Medicine
Asahimachi-dori 1, Niigata City,
951-8510, JAPAN

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部公衆衛生学教室 押谷 仁

もに結核も世界の多くの地域で再燃した。さらにアフリカで起こったエボラ出血熱の流行はその高い致死率から世界中の注目を集めた。しかもこのようないわゆる新興感染症の流行は必ずしも、発展途上国のみで起こるのではないことを、アメリカで起きた Hantavirus Pulmonary Syndrome の流行は示した。さらに衛生的で安全と信じられていた日本でも O157 の流行が起こった。

交通網の発達した現在においては世界中のほとんどの場所に数日で達することができるようになった。このことはほとんどの感染症はその潜伏期間の間に世界中に移動することが可能になったことを意味している。このような感染症の対策を考えるためには、国境を越えた国際的な協力体制を作り上げていくことが求められている。

ここではウイルス性の新興・再興感染症についてその概略を見ていくとともに、WHO を中心とした新興・再興感染症に対する取り組みについても説明していきたい。

1. 新興・再興感染症とは？

世界保健機構（WHO）は新興・再興感染症を次のように定義している¹⁾；

“New, re-emerging or drug resistant infections whose incidence in humans has increased in the past two decades or whose incidence threatens to increase in the near future.”

この定義以外にも新たに病原体の発見された疾患や、新たに病原体と疾患の関係が明らかになった感染症も新興・再興感染症として含める場合がある。そのような例として C 型肝炎や HHV-6 などがある。C 型肝炎の場合、新たに病原体が発見されたということで、また HHV-6 の場合、突発性発疹の病原体として新たに特定されたということで新興感染症として扱われることがある。

2. 1990 年代に起きたウイルス性の新興・再興感染症

1990 年代に入ってからだけでも多くのウイルス性疾患が新興・再興感染症として世界中で起こっている。そのうち主なものを表 1 に示したが、これら以外にも数多くのウイルス性の新興・再興感染症が報告されている。この表からわかるようにこのよう感染症は世界中のほとんどの地域で発生している。

3. 新興・再興ウイルス感染症の起源

Morse は新興・再興ウイルス感染症の起源としてつ

表 1 1990 年代に出現した主な新興・再興ウイルス感染症

ウイルス	出現した場所（年）
Yellow Fever	アフリカ, 南米 (1990-96)
Dengue Virus	オーストラリア (1992), 中南米 (1993)
Hantavirus	アメリカ (1993)
Rift Valley Fever	エジプト (1993)
Ebola Virus	コンゴ共和国 (1995), ガボン (1994-96)
Hendra Virus	オーストラリア (1994)
Lassa Fever	ナイジェリア (1994)
Venezuelan Equine Encephalomyelitis	ベネズエラ (1995), コロンビア (1995)
Influenza, A (H5N1)	香港 (1997)
Enterovirus 71	マレーシア (1997), 台湾 (1998)
Nipah Virus	マレーシア (1999)

ぎの 3 点を挙げている²⁾；

1) 新しいウイルス (Virus Variant) の出現

ウイルスはそれぞれに長い進化の結果、現在の形になっている。したがって新しいウイルスが出現すると言っても、全く新しいタイプのウイルスが出現するのではなく、既存のウイルスが変異しその性状が変化することである。すなわち既存のウイルスからの Virus Variant が出現することになる。この結果ウイルスレセプターに対する結合性が変わり、新たにヒトの細胞に対する感染性を獲得するようになったり、病原性が変化したりして新興・再興感染症として出現することになる。

2) 異なる種への感染 (Species Barrier) を越えての感染

ウイルスは本来、限られた種 (Species) にしか感染しない (Species Barrier)。しかし上述のような Virus Variant が出現したり、それまで接触のなかった動物などに接触することで、他の種からのウイルス感染が起こることがある。このような Species Barrier を越えての感染は、多くの新興・再興感染症の発生のメカニズムと考えられている。このような動物からヒトへ感染を起こすような感染症を人獣共通感染症（もしくは人畜共通感染症）と呼んでいる。

3) 小さな集団から大きな集団への感染

もう一つのメカニズムとして、それまで限られた小さ

な集団でしか見られなかった感染症が交通の発達や生活様式の変化などにより、より大きな集団に広がっていくという形を取ることがある。HIV-1の場合サルから人に感染したウイルスが交通の発達・性行動の変化などで世界中に広まったと考えられている。

4. 新興・再興ウイルス感染症の出現に影響する要因

1) ウイルス側の要因

多くのウイルス性の新興・再興感染症の出現して来ている背景には、ウイルス側の要因も大きく影響している。ウイルスはその遺伝情報をRNA (RNAウイルス) もしくはDNA (DNAウイルス) のどちらか一方に持っているが、新興・再興感染症として問題になるウイルスのほとんどがRNAウイルスである。これはRNAウイルスの高いMutation Rateが関与していると考えられている。RNAはDNAの持っているProof Readingという、遺伝情報の転写の際にその誤りを訂正する機能を持っていないため、高い頻度でMutationが起こる知られている。RNAでのMutationの頻度は1 base pair 当たり一回のReplicationで 10^{-4} から 10^{-5} 程度であるとされており、これはDNAに比較し、はるかに高いMutation Rateである。この結果、多くのRNAウイルスではウイルスのPopulationの中に遺伝子レベルでは多様なウイルスが混在するQuasi-speciesと言われる状態にある。このことが新たな宿主への感染性を獲得したり、新たな病原性を生じたりする可能性を高めることになる³⁾。

2) 社会的要因

人間の側の社会的要因も新興・再興感染症の出現に大きな影響を与えている。そのような社会的要因について表2に挙げた。Ebola Virusの出現は、森林伐採に伴い人が森なかに入っていくようになったことが関与している可能性がある。実際1994年のコンゴ共和国(旧ザイール)での流行でもIndex Case(一例目の症例)は森の中で働いていた炭焼きの人であった⁴⁾。また最近アフリカ・南米で見られているYellow Fever(黄熱病)の流行は都市への人口集中が関与している⁵⁾。

3) 技術の進歩

近年多くの新興・再興感染症が報告されるようになった背景には、単にこのような感染症の絶対数が増加しているということではなく、サーベイランスシステムの確立や診断技術の向上といった技術的な側面も大きな役割をはたしていると考えられる。表に挙げたオーストラリ

表2 新興・再興感染症の出現に関与する要因

-
- | |
|-------------------|
| 1) ウイルス側の要因 |
| 高い遺伝子の変異率 |
| 種の多様性 |
| 2) 社会的要因 |
| 地球規模の人口移動 |
| 食品供給の国際化 |
| 人口増加・都市化・人口密集 |
| 戦争・飢饉・災害などによる人口移動 |
| 灌漑・森林伐採・植林 |
| 麻薬・危険な性行動 |
| 抗微生物薬や殺虫剤の多用 |
| 高齢化 |
| 3) 環境要因 |
| 地球温暖化 |
| 動植物の生態系の変化 |
| 湿度・気温 |
| 4) 技術の進歩 |
| 地球規模のサーベイランスの確立 |
| 診断技術の向上 |
-

アで起こったHendra Virusの流行の場合、疾患の発生から数週間 で分離ウイルスの遺伝子解析によりParamyxovirusに属する新しいウイルスによるものであることが確定された⁶⁾。旧来の方法では新しいウイルスであることを確認するには、長い時間がかかっており、遺伝子解析という方法により、新しいウイルスの確認が正確にかつ迅速に行えるようになった。

5. マレーシアでのNipah Virusの流行

新興ウイルス感染症の例として1998年から1999年にかけてマレーシアで起きたNipah Virusの流行について、その概略を示す⁷⁾。1998年10月よりマレーシア北部のPerak州で臨床的に脳炎の症状を呈する患者が発生していた。その後12月より南部Negeri Sembilan州でも同様の患者が発生した。マレーシアにおいては1999年4月27日の段階で258例の患者が発生し100名の死亡が確認されている。また隣国のシンガポールでもマレーシアから輸入されたブタに接触した人から10名の患者と1名の死亡者が出ている。当初日本脳炎が疑われ実際に一部の患者では血清診断により日本脳炎の感染が確認されている。しかしほとんどの患者がブタと直接接触のあった成人に発生していること(日本脳炎は蚊によって媒介されるため直接接 触のない子供なども感染する)、ブタにも重篤な症状を呈したこと(日本脳炎はブタにはほとんど症状を起こさない)など日本脳炎と異なる疫学的特徴を持っていた。このため他の病原体の検索が行わ

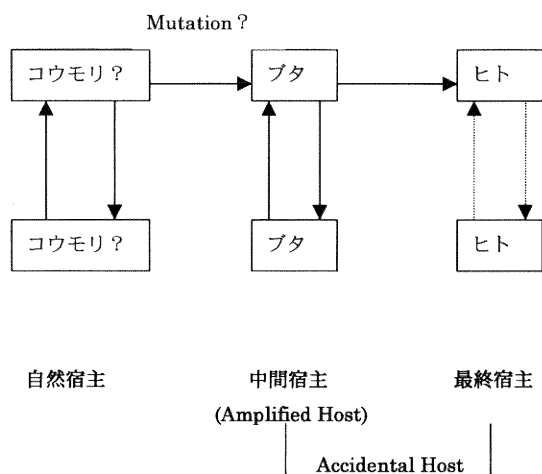


図1 Nipah Virus 感染のメカニズム

マレーシアの研究室で患者から同定不能のウイルスが分離された。このウイルスはアメリカのCDC (Centers for Disease Control and Prevention) に送られ、そこでオーストラリアで1993年に発生したHendra Virusに類似の新しいウイルスであることが確認され1999年4月にはNipah Virusと命名された。現在考えられているこのウイルスの感染サイクルを図1に示した。自然宿主はHendra Virusと同様にコウモリである可能性が高い。コウモリから何らかの経路でブタに感染したウイルスが、体液などの接触を介して人に感染したものと考えられている。人から人への感染は現在のところ確認されていない。この場合自然宿主であるコウモリには病原性がないか、あっても弱いと考えられる。ブタ・人はいずれも自然宿主ではなく、たまたまウイルスに感染したAccidental Hostである。また人からみるとブタは中間宿主あるいはウイルスを増殖させたAmplified Hostである。同様の構図はEbola Virusの場合にも見られる。Ebola Virusでは国際チームの幾度かの検索にも関わらず自然宿主は同定されていないが、おそらく森の中に住む何らかの生物が自然宿主であると考えられる。この自然宿主からサルなどの中間宿主に感染し(ここでも中間宿主には重篤な症状を起す)、それが人に伝播したものである。ここでNipah Virusと異なるのはEbola Virusの場合、血液などの体液を介した人から人への感染が病院などで起こったということである。このような感染症では人から人への感染が成

立するかどうか、人での感染者の増大に大きな影響を与える。さらに人から人への感染が成立する場合その感染経路が問題になる。最悪のシナリオはEbola VirusやNipah Virusのような致死率の高いウイルスが飛沫感染もしくは空気感染で広がって行くというものである。

6. 新興・再興感染症に対するWHOの取り組み

ボーダレスの時代の中にあって、新興・再興感染症の問題も国単位では対処しきれない場合が数多くある。したがって国際的な協力体制やネットワークを作ることが、このような感染症に立ち向かうための緊急の課題である。このような国の枠組を越えての体制づくりが、現在WHO(世界保健機構)のイニシャチブのもとで着々と進んでいる。WHOではCSR(Communicable Disease Surveillance and Response)という部門が新興・再興感染症を扱っている。CSRでは新興・再興感染症に対応するために次のような目標をかかげている。

Goal I: Strengthen global surveillance of communicable diseases

Goal II: Strengthen the national and international infrastructure necessary to recognize, report, and respond to emerging communicable diseases

Goal III: Strengthen national and international capacity for the prevention and control of communicable diseases

Goal IV: Support and promote research in communicable disease surveillance

このような目標のものに情報交換・ワークショップなどの活動を積極的に行い、サーベイランスと流行への対応(Outbreak Response)を強化している。

参考文献

- 1) World Health Organization: Emerging and other Communicable Diseases. Strategic Plan 1996~2000. WHO/EMC/96.1 WHO, Geneva, 1996.
- 2) Morse, S.S.: Examining the Origins of Emerging Viruses. Emerging Viruses (Morse, S.S. ed.), Oxford University Press, New York: 10~28, 1993
- 3) Holland, J.: Replication Error, Quasispecies Populations, and Extreme Evolution Rates of RNA Viruses. Emerging Viruses (Morse, S.S. ed.), Oxford University Press, New York: 203~218, 1993
- 4) Anonymous: Update: outbreak of Ebola viral

- hemorrhagic fever—Zaire, 1995 MMWR, 44: 468~469, 1995
- 5) **Robertson, S.E., Hull, B.P., Tomori, O., Bele, O., LeDuc, J.W. and Esteves, K.:** Yellow fever: a decade of reemergence. JAMA., 276: 1157~1162, 1996.
- 6) **Murray, K., Rogers, R., Selvey, L., Selleck, P., Hyatt, A., et al.:** A novel morbillivirus pneumonia of horses and its transmission to humans. Emerg. Infect. Dis., 1: 31~33, 1995.
- 7) **Anonymous:** Update: Outbreak of Nipah virus—Malaysia and Singapore. MMWR., 48, 1999

司会 ありがとうございました。つづいて山本先生に
 お願いします。山本先生は本年1月から本学の細菌学教
 室の光山先生の後に教授に就任されています。それでは
 どうぞ。

2) 細菌性新興・再興感染症

新潟大学医学部細菌学教室 (主任: 山本達男教授)
 山本 達男・筒井奈々子

Emerging and Re-emerging Bacterial Infections

Tatsuo YAMAMOTO and Nanako TSUTSUI

*Department of Bacteriology,
 School of Medicine, Niigata University
 (Director: Prof. Tatsuo Yamamoto)*

Despite the great successes in chemotherapy in the 70's, the conditions surrounding infectious diseases have changed drastically as we entered into the 80's. The entire world had been stormed by what we call today the "emerging and re-emerging infectious diseases" during this period and Japan was no exception. In 1996, large outbreaks of enterohemorrhagic *Escherichia coli* (so called O157) infections, the most drastic example of emerging diseases, had swept throughout the country with 17,877 people infected, 1,795 patients hospitalized, and 12 died (mostly children). All the medical institutions were totally confused at that time, and Dr. Yoshifumi Takeda cried "every single child was in the grip of death". We live in a "global village" where new diseases emerge in some area and known diseases re-emerge in some other area. Nationwide as well as world-wide networks of disease control, especially quick responses to them are increasingly becoming important. Topics focused here are as follows. (i) Enterohemorrhagic *E. coli*, alternatively called Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC) (reported in 1982): STEC colonizes the ileal as well as colonic mucosa, and causes

Reprint requests to: Tatsuo Yamamoto,
 Department of Bacteriology,
 School of Medicine, Niigata University,
 757 Ichibanchou, Asahimachidori,
 Niigata, Japan

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通1番町757
 新潟大学医学部細菌学教室 山本 達男