

エボラウイルスおよびエボラウイルス病に関する 文献的考察

Ebola virus and Ebola virus disease

横山 裕一*

慶應保健研究, 33(1), 015-021, 2015

要旨：2014年エボラウイルスのアウトブレイクが西アフリカおよびコンゴ民主共和国で発生した。慶應義塾大学保健管理センターは、2014-2015年の間に、両アウトブレイクに関連した、教員、学生の対応を計3回行った。いずれも検疫法の適応外で、またエボラウイルス病は実際には発症していないので基本的には保健所対応の管轄外であった。よって、種々の対応は、慶應義塾大学保健管理センターが中心になり、学校側と相談の上、保健所や慶應義塾大学病院感染制御センターの意見を参考にしながら行い、幸い学内に混乱は起こらなかった。近年の国際化の進展を鑑みると、今後も同様の対応が増える可能性がある。それに備え、その対応の妥当性の検証は重要と考える。本論文ではその検証に必須であるエボラウイルスおよび同ウイルスによって引き起こされるエボラウイルス病に関する知見を臨床所見、疫学、病態、感染経路、治療、予防の面から文献的考察を行った。

keywords：エボラウイルス病、臨床、疫学、病態、治療

Ebola virus disease, clinical course, epidemiology, pathophysiology, treatment

はじめに

2014年エボラウイルス (Ebola Virus: EBOV) のアウトブレイク (OB) が西アフリカ諸国およびCongo民主共和国 (コンゴ) で発生し (2014年西アフリカOB, 2014年コンゴOB), 慶應義塾大学保健管理センターは、計3回EBOV病関連対応を行った。いずれも検疫法の適応外で、また実際にEBOV病は発症しておらず基本的には保健所対応の管轄外で、その実行は、慶應義塾大学病院感染制御センターおよび管轄保健所の意見を参考に本センターが中心になって行った。今後、国際化の進展に伴い、学校におけるEBOV対応機会が増える可能性も想定さ

れ、今回の対応の検証は必須であるが、その基礎知識としてEBOVに関する知見を文献的にまとめた。

エボラウイルスとエボラウイルス病の臨床所見

EBOVは、マールブルグウイルス (Marburg Virus) とともにFiloviridae科を形成するマイナス一本鎖 RNA ウイルスの一群で¹⁾ 粘膜や皮膚の裂け目などから非経口的に体内に侵入し、種々の症状を惹起する。本感染末期に全身から出血が起こるので、本感染症をエボラ出血熱と称していたが、出血が死因になる頻度は他の出

*慶應義塾大学保健管理センター

(著者連絡先) 横山 裕一 〒223-8521 神奈川県横浜市港北区日吉4-1-1

血熱（マールブルグウイルス病，ラッサ熱，クリミア・コンゴ出血熱）に比べ少なく，近年，本症をEBOV病と称する^{2,3)}。

EBOV病の潜伏期間は数日から最長3週間程度とされる³⁾が，多くは1週間前後である。実際，2014年西アフリカOBにおける本症の潜伏期は，平均9-11日⁴⁾とされている。一方，2014年コンゴOBでは，潜伏期の中央値は16日，範囲は3-27日で，3週間を超える例もあった⁵⁾。

EBOV病では潜伏期が終了後，急激な体温上昇，悪寒，筋肉痛，疲労感が出現，その後数日で，消化器症状（水様性下痢，嘔気，嘔吐，腹痛，食欲減退，嚥下困難など），呼吸器症状（咳，呼吸困難など），神経症状（頭痛，錯乱，痙攣，昏睡など）が現れる。結膜炎併発例もある。末期には消化器や呼吸器からの大量出血が起こる⁶⁾。EBOV病の診断は，流行の情報，ウイルスとの接触または接触の可能性の情報（EBOV病患者，死んだ動物，体調不良の動物との接触）無しに臨床症状のみで行うことは難しい。マラリアとの誤診例もある。多くは，出血症状出現前に，発症後1-2週間で出現する敗血症や多臓器不全で死亡する⁶⁾。2014年西アフリカOB初期の統計では，死因のトップは下痢による脱水であった⁷⁾。

エボラウイルス病の疫学

1976年8月にZaire共和国（ザイール，現コンゴ民主共和国の一部）の教員が発熱を主訴に，同国Yamubuku村の病院を受診，マラリアの診断で治療を受けたが，全身症状の悪化で死亡。さらに，同病院内に同様の患者が増加した。同院で採取された検体を米国疾病予防管理センター（CDC），英国国防省研究所，フランスパスツール研究所が解析，マールブルグウイルス様の新種ウイルスが分離された。当初Yamubuku Virusと命名されたが，後に上述の教員の出身地の傍を流れるエボラ川に因み，EBOV（後にZaire EBOVと分類）と改名された⁸⁾。実際は，その教員ではなく，同院に発熱，

下血のために一日だけ入院した患者から院内感染が広がった可能性も指摘されている。また，英国国防省研究所で，このウイルスの解析に従事した研究員に感染が起きた。

それに先立ち，1976年6月にSudan共和国（スーダン）のNazara（現南スーダン共和国に帰属）で木綿工場の従業員が，発熱，頭痛，胸痛を訴え，後に口腔出血，下血のため死亡。さらに，同国内に同様の患者が増え，Nzaraから約100km程離れたMaridi, Juvaにも感染が広がった。このケースでもEBOV感染が証明されたが⁹⁾，分離ウイルスは，ザイールでの分離ウイルスとは別株であった（Sudan EBOVと分類）。

その後，アフリカでEBOVのOBが繰り返された（表1）。多くはZaire EBOV，Sudan EBOVまたはそれらの亜型のOBであった。2014年西アフリカOB，2014年コンゴOBも夫々，違ったZaire EBOV亜型のOBである。

一方，1989年に米国バージニア州Reston（レストン）でフィリピンからの輸入ザルに新種のEBOVが証明され，Reston EBOVと命名された。感染ザルを扱った研究員数名に血清抗EBOV抗体の陽転化が確認されたが，発症例は無かった。同ウイルスは，1992年にイタリアのSiena，1996年に米国のDallasでも，フィリピンからの輸入ザルから検出された¹⁰⁾。また2008-9年にフィリピンの養豚場のブタに同ウイルスのOBが起きた。この時も豚飼育員への同ウイルス感染が証明されたが，発症例は無かった。現在同ウイルスはヒトへ感染するが病原性はないEBOVとされている。

1994年にコンゴのタイ森林公園のサルにEBOVのOBが起きた。この時，英国人チンパンジー研究者が感染し，EBOV病を発症した。感染者はこの一名だけであったが，このOBで新種のEBOV（Tai Forest EBOV）が検出された¹¹⁾。さらに，2007-2008年にウガンダ共和国で新種のEBOV（Bundibugyo EBOV）のOBが報告された¹²⁾。現在，EBOVは上記5群に分類され

表1 2013年までのエボラウイルスアウトブレイク

2010-2013	コンゴ民主共和国	1回
	ウガンダ共和国	3回
2000-2009	コンゴ民主共和国	2回
	コンゴ共和国	4回
	ウガンダ共和国	2回
	スーダン共和国	1回
	ガボン共和国	1回
1990-1999	南アフリカ共和国	1回
	ガボン共和国	3回
	コンゴ民主共和国	1回
	コートジボワール	1回
1980-1989	なし	
1976-1979	コンゴ民主共和国	2回
	スーダン共和国	2回

厚生労働省ホームページを参考に作成

http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/ebola_qa.html

表2 エボラウイルスの分類

ザイールエボラウイルス <i>Zaire ebolavirus</i>	1976年	ザイールでアウトブレイク
スーダンエボラウイルス <i>Sudan ebolavirus</i>	1976年	スーダンでアウトブレイク
タイフォレストエボラウイルス <i>Tai Forest ebolavirus</i>	1998年	コートジボワールでアウトブレイク
レストンエボラウイルス Reston virus	1989年	フィリピンの野生猿から検出
ブンデブージュエボラウイルス <i>Bundibugyo ebolavirus</i>	2007年	ウガンダでアウトブレイク

(表2), 致死率, 即ち, ヒトへの病原性の強さは強い順に Zaire 株, Sudan 株, Bundibugyo 株, Tai Forest 株, Reston 株 (ヒトへの病原性なし) の順である。

エボラウイルス病の病態

EBOV 遺伝子は糖蛋白, 可溶性糖蛋白, VP24, VP30, VP35, VP40 などの蛋白をコードし, それらの発現と EBOV 病の病態が密接な関係にある。

EBOV は体内に侵入すると単球, 組織球, 樹状細胞, マクロファージなどに感染し, リンパ液や血液を介し全身へ播種される。他のウイルス感染同様, 感染初期の TNF, IL-6, IL-8 などのサイトカインカスケード活性化により¹³⁾

高熱, 倦怠感が起こる。続いて, 他のウイルス感染同様の末梢血中リンパ球減少に加え, EBOV 感染免疫細胞の破壊¹⁴⁾, EBOV 可溶性糖蛋白による好中球機能抑制¹⁵⁾ が起こり, 重度の免疫機能低下, さらには他の感染症の合併が起こる。

EBOV は, 内皮細胞, 線維芽細胞, 肝細胞, 副腎皮質細胞, 上皮細胞もターゲットにする⁶⁾。EBOV 感染に伴う肝障害, 肝不全は EBOV 病の早期の食欲不振, 嘔気, 末期の意識障害, 出血傾向と, 副腎皮質細胞障害 (副腎クリーゼ) は, 全身倦怠, 食欲不振, 消化器症状 (嘔気, 下痢), 神経症状 (意識障害), 呼吸器症状 (呼吸困難), 脱水や低血圧ショックの症状形成と関連する¹⁶⁾。

EBOV 膜表面の糖蛋白はEBOV の宿主細胞への接着, 融合, 細胞内への侵入に寄与する。宿主細胞のfolate receptor- α , tyrosine receptor kinase, T-cell immunoglobulin and mucin domain¹⁶⁾, コレステロールトランスポーターのNiemann-Pick C1 like 1 (NPC1L1)¹⁷⁾がその標的とされる。EBOVと宿主細胞が発現する特定分子との接着は同感染の臓器特異性を説明する。肝臓や小腸粘膜に豊富に発現するNPC1L1はEBOV感染と肝障害, 消化器症状, 消化管出血との関連性を説明する可能性がある。

EBOV 膜表面の糖蛋白は血管内皮細胞のバリア機能を弱め, 血管内皮細胞障害を惹起する¹⁸⁾。その結果, 血管内皮細胞が有する抗凝固作用が損なわれ, 血栓形成, DICへと進展し, 出血傾向が生じる。高度な内皮細胞障害による血管内成分漏出は浮腫や血管内脱水によるショックの原因となる。

ウイルス感染初期に宿主にはインターフェロン (INF) 反応が起こる。ウイルスに感染宿主細胞表面にはToll様受容体が出発する。同受容体にINFが結合すると, そのシグナルが細胞内のSTATと輸送蛋白karyopherin A1の結合を促し, 同蛋白に結合したSTATは細胞核へ運ばれ, 種々の抗ウイルス作用を発現させる。

まずEBOVはINF- α 産生細胞である樹状細胞に感染し, 同細胞を破壊, INF- α 産生低下をもたらす。一方EBOVがINF- β 産生細胞の形質細胞様樹状細胞などに感染すると, INF- β の発現を促すIRF-3のアンタゴニストであるEBOV蛋白VP35の働きでINF- β 産生障害が起こる¹⁹⁾。さらに, EBOV蛋白VP24は, 上述のSTATとkaryopherin A1の結合を競合阻害し, その結果ウイルス感染細胞でINFを介した抗ウイルス作用の発現抑制が起こる²⁰⁾。このようにEBOV感染では種々の機序でINF作用が遮断されるため, EBOVの自由な増殖が起こる。このこととEBOV病の急激に進行する病勢は符合する。

エボラウイルス病の感染経路

EBOV感染は人畜共通感染症で, オオコウモリ科のコウモリPteropodidaeがEBOV保有動物の一つとされる²¹⁾。このコウモリ, またコウモリからのEBOV感染を受けた, ゴリラ, チンパンジー, サル, ヤマアラシ, アンテロープ (牛科の動物) などの血液, 排せつ物, 体液, 組織, 死体への接触を介しEBOVはヒトへ感染する³⁾。アフリカにおける猿や蝙蝠を食べる習慣は感染経路として無視できない。感染したヒトの体液, 血液, 排せつ物への接触を介しヒト-ヒト感染も成立する⁶⁾。

EBOVは宿主の死後もしばらく宿主内で生息しているため, アフリカの一部の地域における「葬儀で弔われる者に触る習慣」がEBOV感染拡大に寄与する可能性が指摘されている³⁾。

EBOVは母乳や精液にも移行する。EBOV病から回復した男性の精液に約2月間ほどEBOVの排泄が続いたとする報告³⁾があり, これらの経路を介した感染も注意が必要である。

しかし接触感染で伝染するEBOVでは, 空気・飛沫感染する麻疹やインフルエンザ (IF) で見られる爆発的な感染拡大は起こらない。EBOV Reston株が空気感染する可能性が指摘されていたが, 現在は否定的である。EBOV感染では, 潜伏期における他者への感染の可能性は著しく低い。EBOV感染対策では, 麻疹やIFのそれとは異なり, 通常, 潜伏期患者との接触は考慮しなくて良い。

EBOVでは感染者の治療に従事する医療従事者への感染が問題になる。2014年西アフリカOB, 2014年コンゴOBでも, OBが起きた現地で活動した医療従事者への感染が, さらに2014年西アフリカOBでは, 先進国に運ばれた患者や流行地から戻り先進国内で発症した患者の治療に従事した医療従事者への感染が報告されている。医療従事者へのEBOV感染は, その医療従事者がEBOV病患者に接した際に, EBOV病の可能性を考えなかった場合やEBOV感染を疑っても (または確定してい

も) 感染防御の備えや知識が不十分であった場合に生じる³⁾。

エボラウイルス病の治療と予防

EBOV病の治療の基本は対症療法(輸液, 輸血, 電解質バランスの維持, 血圧の維持, 酸素濃度の維持, 二次感染対策, DIC対策)である³⁾。副腎不全, 肝不全対策も必要に応じて行う。対症療法で生命が維持され, 死亡前にEBOVに対する免疫が発動すれば, 患者は回復する可能性がある。

EBOV感染者8名にEBOV感染から回復した患者血清を輸血し, 7人が回復したという報告²²⁾は, 抗EBOV中和抗体の存在を示唆する。カナダTorontoのDefyrus社(D社)と米国San DiegoのMapp Biopharmaceutical(M社)はEBOV感染動物から抗EBOVモノクローナル抗体を樹立, 感染動物実験で夫々の抗EBOV効果を証明した。D社, M社は独立に, 感染動物実験で最強の抗EBOV効果を示したm1H3, m2G4, m4G7抗体カクテル(ZMAb), c13C6, h13F6, c6D8抗体カクテル(MB-003)を製剤化し, 後に共同で, さらに強力な効果を持つカクテル(ZMAb中のm2G4, m4G7とMB-003中のc13C6)を製剤化した(ZMapp)。EBOV Kikwit株(Zaire EBOV)感染ザル18匹にZMappが投与され全例の回復が示された²³⁾。さらに, 培養細胞実験でZMappは2014年西アフリカOBで流行するEBOVにも効く可能性が示唆された²³⁾。そこで, 本薬剤は臨床試験が行われていない未承認製剤であったが, リベリアでEBOV対策従事中にEBOV病を発症した2名の米国人医療従事者に投与され, 両者とも回復した²⁴⁾。しかし, その後の投与で死亡例も報告されている²⁵⁾。

富山大学医学部と富士フィルム社の傘下の富山化学工業が抗インフルエンザ薬としてウイルスのRNAポリメラーゼ阻害剤Favipiravir(アビガン[®]錠)を共同開発したが, 動物実験での催奇形性のため臨床使用の承認は受けられなかった²⁶⁾。一方, 本剤にEBOVのRNAポリメ

ラーゼ抑制を介したEBOV増殖抑制効果, 動物感染実験での抗EBOV効果が示された²⁷⁾。そこで本剤も未承認薬剤のまま, 2014年西アフリカOBにおいて, フランス人看護師, スペイン人看護助手, ウガンダ人患者に投与され, 全員が回復した。また, ギニアで80人に対する本剤の試験投与が行われ, 血中のウイルス量低値例に限り, 有意な死亡率の減少が認められた²⁸⁾。本剤はEBOV病治療薬として近々承認される可能性がある。また本剤はEBOVのみならず, 鳥インフルエンザウイルス, 西ナイル熱, 黄熱,²⁹⁾ ノロウイルス³⁰⁾, リフトバレー熱³¹⁾などへの応用も期待されている。

カナダのVancouverにあるTekmira Pharmaceuticals社は, EBOVの主要3蛋白(ポリメラーゼ, ポリメラーゼの働きを助けるVP30, INF効果を阻害するVP24)の発現を抑制する3種のsiRNAのカクテル, TKM-Ebolaを開発した。本薬剤も未承認であったが, リベリアで2014年西アフリカOB対策従事中に, EBOV病を発症した米国人医師に投与され, その回復が得られた³²⁾。

現在, 米国立衛生研究所(NIH)と, 英国のGlaxoSmithKline社は, EBOVワクチン(VRC207)を開発中で, phase1の臨床試験で, 本ワクチンの安全性とワクチンによる抗体産生効果が確認された³³⁾。しかし, 1回接種で得られる抗体価が低く, 追加接種のプロトコールが検討されている。カナダ保健衛生当局と米国のNeeLink Generics社, およびドイツのMerck社も共同でワクチン(VSV-EBOV)を開発中で³⁴⁾, 臨床試験が近々西アフリカで展開される。

上述の抗EBOV病薬は承認後も高価であると推察される。今後EBOVのOBの発生が想定される国々は, その経済状況故, 抗EBOV病薬を大量購入できない。よって, 今後のEBOV対策には安価な抗EBOVワクチンが重要と推察される。同ワクチンは, 類人猿のEBOV対策の切り札としても期待されている。

文献

- 1) Feldmann H, Klenk H D, Sanchez A Molecular biology and evolution of filoviruses. Arch Virol Suppl 1993; 7:81-100.
- 2) 国立感染研究所 エボラ出血熱とは。
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/342-ebola-intro.html> (cited 2015-2-13)
- 3) World Health Organization. Ebola Virus Disease. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/en/> (cited 2015-2-13)
- 4) Baize S, Pannetier D, Pharm D et al. Emergence of Zaire Ebola Virus Disease in Guinea. N Engl J Med 2014; 371:1418-1425.
- 5) Gaël D. Maganga, D.V.M. Kapetshi J et al. Ebola Virus Disease in the Democratic Republic of Congo. N Engl J Med 2014; 371:2083-2091.
- 6) Centers for Disease Control and Prevention. Ebola Virus Disease. <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/> (cited 2015-2-13)
- 7) Gulla A. EBOV1a outbreak claims more than 60 lives BMJ 2014;348: g2473.
- 8) WHO Study Team. Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. Bulletin of the World Health Organization 1978; 56 (2) : 271-293.
- 9) WHO Study Team. Ebola haemorrhagic fever in Sudan, 1976. Bulletin of the World Health Organization 1976 56 (2) : 247-270
- 10) Miranda ME, Ksiazek TG, Retuya TJ, et al. Epidemiology of Ebola (subtype Reston) virus in the Philippines, 1996. Journal of Infectious Diseases 1999;179 (suppl 1) :S115-S119.
- 11) Cohen J. A famous Ebola patient who remained anonymous for 20 years.<http://news.sciencemag.org/africa/2015/01/famous-ebola-patient-who-remained-anonymous-20-years> (cited 2015-2-13)
- 12) Centers for Disease Control and Prevention. Ebola Hemorrhagic Fever Associated with Novel Virus Strain, Uganda, 2007-2008 http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/16/7/09-1525_article (cited 2015-2-13)
- 13) Fisher-Hoch SP, Platt GS, Neild GH, et al. Pathophysiology of shock and hemorrhage in a fulminating viral infection (Ebola). J Infect Dis 1985; 152 (5) : 887-894.
- 14) Gupta M, Spiropoulou C, Rollin PE. Ebola virus infection of human PBMCs causes massive death of macrophages, CD4 and CD8 T cell sub populations in vitro. Virology 2007;364 (1) :45-54.
- 15) Yang ZY, Delgado R, Xu L et al. Distinct cellular interactions of secreted and transmembrane forms of Ebola virus glycoproteins. Science 1998; 279: 1034
- 16) Ansari AA. Clinical features and pathobiology of Ebolavirus infection. J Autoimmun 2014; 55:1-9.
- 17) Carette JE, Raaben M, Wong AC et al. Ebola virus entry requires the cholesterol transporter Niemann-Pick C1. Nature 2011; 477 (7364) : 340-343
- 18) Wahl-Jensen VM, Afanasieva TA, Seebach J et al. Ebola Virus Glycoproteins on Endothelial Cell Activation and Barrier Function. Journal of Virology 2005; 79 (16) :10442-10450
- 19) Cárdenas WB, Loo YM, Gale M et al. Ebola Virus VP35 Protein Binds Double-Stranded RNA and Inhibits Alpha/Beta Interferon Production Induced by RIG-I Signaling. J of Virology 2006; 80 (11) : 5168-5178
- 20) Reid SP, Leung LW, Hartman AL, et al Ebola virus VP24 binds karyopherin $\alpha 1$ and blocks STAT1 nuclear accumulation. J of Virology 2006; 80:5156-5167.
- 21) Leroy EM, Kumulungui B, Pourrut X et al. Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. Nature 2005; 438:575-576.
- 22) Mupapa K, Massamba M, Kibadi K et al. Treatment of Ebola Hemorrhagic Fever with Blood Transfusions from Convalescent Patients. J Infection disease 1999; 179: S18-S23
- 23) Qiu X, Wong G, Audet J, et al. Reversion of advanced Ebola virus disease in nonhuman primates with ZMapp. Nature 2014; 514 (7520) : 47-53
- 24) CNN. Experimental drug likely saved Ebola patients. <http://edition.cnn.com/2014/08/04/health/experimental-ebola-serum> (cited 2015-2-13)
- 25) BBC News. Ebola kills Liberia doctor despite ZMapp treatment <http://www.bbc.com/news/world-africa-28925491> (cited 2015-2-13)
- 26)「富山の薬売り」の DNA がエボラから世界を救う。まさに「プロジェクト X」 <http://gendai.ismedia.jp/articles/-/41194?page=3> (cited 2015-2-13)
- 27) Oestereich L, Lüdtke A Wurr S et al. Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. Antiviral Research 2014; 105: 17-21
- 28) The New York Times. Ebola Drug Aids Some in a Study in West Africa <http://www.nytimes.com/2015/02/05/science/ebola-drug-has-encouraging-early-results-and-questions-follow.html?smid=tw-share&>

- _r=1 (cited 2015-2-13)
- 29) Furuta Y, Takahashi K, Shiraki K et al. T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections. *Antiviral Research* 2009; 82 (3) : 95-102.
 - 30) Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K et al. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Research* 2013; 100 (2) : 446-454.
 - 31) Caroline AL, Powell DS, Bethel LM, et al. Broad Spectrum Antiviral Activity of Favipiravir (T-705) : Protection from Highly Lethal Inhalational Rift Valley Fever. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2014; 8 (4) : e2790
 - 32) CBC News. Doctors give 3rd US Ebola patients “great” news. <http://www.cbsnews.com/news/rick-sacra-american-ebola-patient-released-from-nebraska-hospital/> (cited 2015-2-13)
 - 33) Julie E. Ledgerwood DO, Adam D et al. Chimpanzee Adenovirus Vector Ebola Vaccine — Preliminary Report *N Engl J Med* [Epub ahead of print] <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1410863> (cited 2015-2-13)
 - 34) Public Health Agency of Canada Fact Sheet - VSV-EBOV - Canada's Experimental vaccine for Ebola. <http://www.phac-aspc.gc.ca/id-mi/vsv-ebov-fs-eng.php> (cited 2015-2-13)