

ニッパウイルス感染症の現状

小澤 義博

(国際獣疫病事務局(OIE)アジア太平洋地域事務所:〒107-0062 東京都港区南青山1-1-1 新青山ビル東館311号)

Ozawa, Y. (1999). Current Situation of Nipah Virus Infection. *Proc. Jpn. Pig Vet. Soc.* 36: 5-10

1. 歴史的背景

マレー半島北部、Perak 州のイポー近郊には多くの中国系のマレーシア人が住みついており、山に囲まれた地域で養豚業が次第に普及し、最近では国内だけでなく、シンガポールにも豚が輸出されるような大きな産業にまで発展してきていた。

しかし、1997年にはイポーの養豚農家に散発的に脳炎患者が出始め、そのうちの1人が死亡した。1998年末には脳炎患者は少しずつ増え始め、Perak 州のイポー近辺だけで合計10人が死亡した。そのうちの約15%は日本脳炎に感染していたことがわかったが、その他の原因は不明のままであった。

1998年12月にはクアラルンプールの南約60kmにある Sikamat にまで広がり、1999年1月には7人が発症し、そのうち5人が死亡した。その後の患者数と豚の殺処分数は図1に示されている。

1998年2月後半から3月にかけて患者数は急増し、それが豚の病気に関係することや、そもそもの原因の殆どはイポーの養豚農場から移動してきた感染豚にあることもわかってきた。3月13日から20日までの1週間にシンガポールのと畜場関係者の11人に同様の症状(脳炎症状9例と呼吸器症状2例)が見られ、脳炎患者の1人が死亡したが、その豚もイポー近郊から輸入さ

れたものであった(図2)。

以上のことから本病は豚の新しい病気と関係することが明らかになり、その病原体の分離と同定の活動が始まった。

1999年2月末には脳炎患者からウイルスが分離され、3月にそれをアメリカのCDC(疾病予防センター)で同定した結果、オーストラリアのヘンドラウイルスの抗体と交差反応を示すパラミクソウイルスの一種であることが判明した。一時は「ヘンドラ様ウイルス」と呼ばれていたが、ヘンドラウイルスとは分子配列がかなり違うことがわかったので、この新しいウイルスの分離された患者の出身地の村の名前をとって今年(1999年)の4月10日から「ニッパウイルス」と呼ばれるようになった。

2. ニッパウイルスの性質

今年2月にマラヤ大学で患者の血液と髄液を VERO や BHK 細胞に接種してウイルスの分離が試みられ、30人の患者のうち5人からシンシチウムを形成するウイルスが分離され、電子顕微鏡で多形態性の粒子(160~

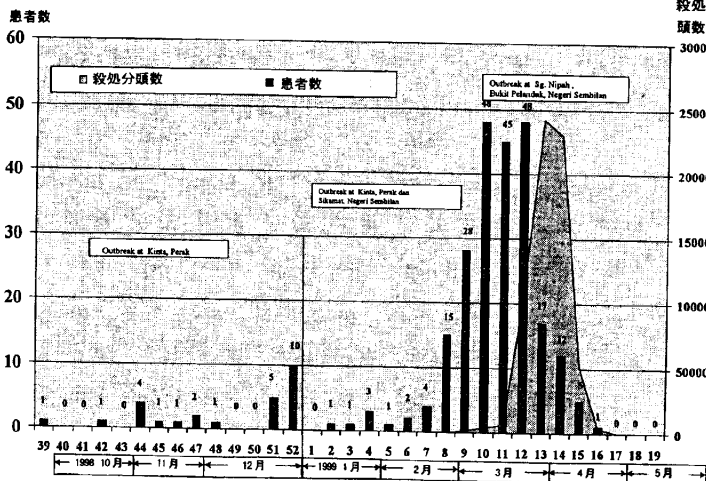


図1 ニッパ/日本脳炎の患者数と殺処分豚数の推移

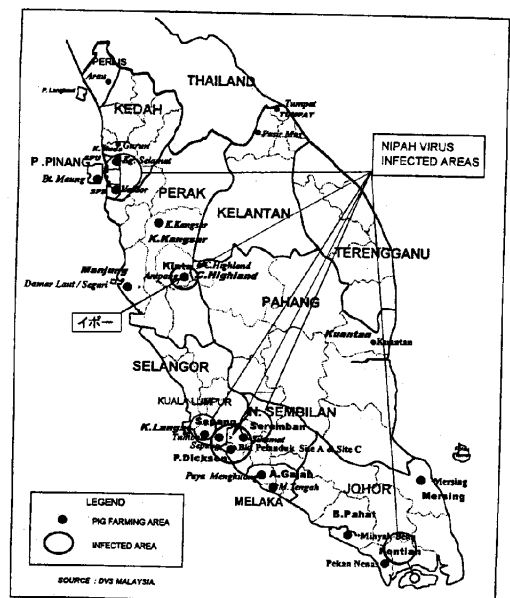


図2 マレー半島における養豚業の分布とニッパ病の分布(第一期)

300nm) が認められた。また、3月初めにはマレーシアの研究者がこれらのサンプルをアメリカのCDCに持参し、検査した結果、オーストラリアで分離されたヘンドラウイルスの抗体と交差反応を示すことや、ヘンドラウイルスのヌクレオチドの配列と21-25%の違いがあること、M蛋白ではアミノ酸の配列は約11%異なっていることがわかった¹⁾ (表1)。そこで、一時は「ヘンドラ様ウイルス」と呼ばれていたが、両者の間に明らかな差があるので「ニッパウイルス」と名付け、区別することになった。

表1 ヘンドラウイルスとニッパウイルスの相同性*

遺伝子	アミノ酸 (%)	ヌクレオチド (%)
N	92.1	78.4
P	67.6	70.1
V	81.1	88.5
C	83.2	85.0
M	89.0	77.1
F	88.1	74.2
G	83.3	70.8

* Source: Rota, P. et al¹⁾

ニッパウイルスもヘンドラウイルスも、犬のジステンパーやニューカッスルウイルスなどと同じパラミクソウイルスの一つであるが、いずれも人や多くの動物に感染を起こすことや、フルーツコウモリ (Megachiroptera) が主な保有宿主である可能性が高いことから、パラミクソウイルス科の新しい属として「メガミクソウイルス」と呼んではどうかという提案がオーストラリアから出されている²⁾ (表2)。

表2 Paramyxovirus Family (パラミクソウイルス科)

Paramixoviridae (亜科)

Genera (属)	
1. Parainfluenza viruses	Human Parainfluenza 1-3
2. Rubulaviruses	Mumps, Newcastle disease (Menangle virus)
3. Morbilliviruses	Measles, Canine distemper, Rinderpest viruses
4. New group の提案 (Megamyxoviruses)	Nipah virus, Hendra virus

ニッパウイルスは動物の体外では不安定で、比較的不活化されやすく、市販の消毒薬や石鹼による洗浄が不活化に有効であると言われている。マレーシアではTriton-Xが使われている。その他の消毒薬としてBetadine、Vircon、LysolやSodium-hyperchloriteなどがアメリカのCDCにより勧められている。

3. ニッパウイルスの診断方法

マレーシアには人体に危険性のある微生物を扱うP-3レベル以上の隔離実験室がなかったことや、海外病診断用の抗体や抗原を保有していなかったこともあり、ウイルス分離後の検査はすべてアメリカのCDCおよびオーストラリアのジーロングの隔離実験室で行われた。アメリカとオーストラリアで組織培養で増殖したニッパウイルスをガンマー線の不活化した抗原がマレーシアに送られ、それぞれ人間(マラヤ大学医学部)と動物(イポー国立家畜衛生試験場)における抗体の調査に使われている。

ウイルスの分離は比較的容易でVERO、BHK-21、PS細胞などが用いられ、VEROやBHK-21細胞では接種後1-2日でシンシチウムの形成が起り、明らかなCPEが見られる。抗体検査にはAntigen Captured ELISAテスト法が用いられている。採集された血清はTween-20とTriton x100の希釈液を加えて不活化し、さらに56°Cで30分間加熱した後に競合ELISA法によってIgMおよびIgG抗体の有無を検査する。IgG抗体は感染後少なくとも1-2年は持続するものと考えられる。中和抗体の測定による試験が最も信頼性が高いが、競合ELISAの結果は中和試験の結果と98%の割合でよく一致する。また特定のプライマーを使ったPCR法による診断結果もウイルス分離法の結果とよく一致することがわかってきた。しかしPCR法には新鮮な組織が必要であり、汚染による疑陽性反応に注意する必要がある。中和試験やPCR法による診断にはウイルスにより感染する危険性があるのでP-3以上の隔離施設が必要となる。一般的には、ニッパウイルスとヘンドラウイルスの中和抗体の交差反応を行うと8-16倍の反応の差がみられる。最近になってImmunohistochemistry法は感染動物の組織中のニッパウイルス抗原の有無を調べる方法として注目されるようになってきた。しかし、これには急性感染期の組織が必要であるが、組織はホルマリン漬けにすることによりウイルスを不活化することが出来る。

4. 人への感染と症状

ニッパウイルスが人に症状を示すには恐らくかなり高い濃度のウイルスの経口もしくは経鼻感染が必要になるものと思われる。傷口からの感染の可能性も疑われているが、実証されていない。患者は20歳から50歳の養豚業者や豚の輸送業者、と畜場や豚の市場に従事していた男性が約82%を占め、18%が女性であった。豚肉店で働いていた人が発症したという報告はあるが、一般に豚肉は1日おけば安全であると言われている。1999年7月初旬までの患者数の合計は265人で、そのうち死亡者は105人で死亡率は39%であった。この中には100万頭以上の豚の殺処分に従事した兵士数人や一般市民も含まれている。

その他にも、症状は殆どなく抗体だけが陽性を示す不顕性感染を起している者もたくさんいることが最近の調査でわかった。人の咽頭分泌液や尿にはウイルスが含まれているものと考えられている。人から人への感染はないと言われてきたが、最近の検査では患者の世話をしていた看護婦のうち3人が抗体陽性となっていたことがわかった。その他、動物の抗体調査に関与してきた人たちにも抗体陽転したものいることも判明している。

人における潜伏期間は10~15日と言われており、臨床症状は発熱に始まり、眩暈や眠気を感じ、頭痛を訴えるようになる。頭痛は65%の患者が訴え、居眠りは43%、悪寒が41%、急激な痛みが22%、首の硬直が12%、不安が11%、麻痺が9%、その他嘔吐や眩暈等の行動の変化、混乱状態や異常行動、記憶喪失などを示し、昏睡状態に入ると3~30日で死亡した。

死亡率は病院にきた患者の39%と言われていたが、入院せずに軽い症状だけで治ってしまった人数を入れると死亡率はもっと低くなる。また、一度症状が見られたが治ったので帰宅した人たちの間に脳炎の再発が起るか否かは1~2年間観察を続けないとわからない。患者の治療薬としてRibavirinが使用されたこともあったが有効であったという報告はない。その他の治療方法はない。

5. 豚への感染と症状

豚から豚への感染は接触による経口、経鼻感染の他に咳などで排出される微小水滴を吸入しても起りうるものと考えられている。豚での潜伏期は7~14日と報告されているが、症状は年齢によって様ではない。努力性呼吸、爆発的な咳、震えや攻撃的行動などの神

経症状が多く、養豚業者によって報告されている。また時として流産や雌豚の突然死も農家によって報告されている。一般に雌の親豚は主として神経症状を示すものが多く、食用豚は主として呼吸器疾患を示すものが多い。

臨床症状の主なものを列記すると

- 1) 抑鬱、食欲不振、無気力を伴った発熱 (39.9°C ないしそれ以上)
- 2) 呼吸器症状：腹式呼吸あるいは呼吸促進
- 3) 痰を伴わない喘鳴性の咳
- 4) 神経症状 (震え、後駆起立不全)
- 5) 柵に頭を押し付ける、こすりつける、噛み付く
- 6) 強直性痙攣、間代性筋痙攣
- 7) 臨床症状は年齢によって異なる
- 8) 4週齢から6ヶ月齢の豚では初期は呼吸器症状を示す
- 9) 感染率は高いが、不顕性感染を起こすものが多く、死亡率は通常2~3%で稀に4~5%に達する等である。年齢別の主な症状はすでに報告されている³⁾。

主な剖検所見としては、肺の表面は湿潤で、全体に肥大している。小葉間水腫が見られ、時として点状もしくは斑点状出血が見られる。気管支や咽頭部に泡状の液体もしくは血液がたまっていることが多い。脳は浮腫気味で血管の充血が見られるが、その他の病変は見られない。ごく稀に点状出血の見られたものもあった。腎臓は表面、皮質ともに充血が見られることもあるが、多くの場合は正常であった。組織病理学的には血管炎と多核巨細胞、細胞溶解と壊疽などが血管壁や肺、腎臓や脳などに認められた。また、感染豚組織の電子顕微鏡像では、肺の内皮および上皮細胞にニッパウイルスの存在が認められ、肺胞内や気管支内にウイルスが放出されていることがわかっている⁴⁾。

6. ニッパウイルスの疫学

イポー地域で1994~1996年に発生した豚病の組織標本をオーストラリアで検査したところ、ニッパウイルスの抗原を含む標本が最近見つかった。これは少なくとも1995年ごろにはニッパウイルスがこの地域の豚に感染を起していたことを示している。しかし、ニッパウイルスは感染した豚に顕著な症状や高い死亡率を示さなかったため、気づかれずに見逃されてしまい、少数ながら豚での感染が繰り返されていた可能性が高い。さらに1997年から1998年にかけて養豚農家で脳炎症状

を示す者が散発的に発生し、日本脳炎 (JE) の流行が疑われ、JE ワクチンの接種が人のみならず豚にも繰り返行われた。豚の場合、同じ針で20頭に接種を行ったので、注射針によりウイルスの感染を拡大してしまった可能性は否定できない。また、獣医師による畜舎間の伝播の可能性も考えられる。この間ニッパウイルスの豚への親和性が高まり、ウイルス力価も上昇したものと考えられる。

ニッパウイルスの自然宿主の解明には、アメリカやオーストラリアからの専門家が数名とマレーシアの獣医関係者がイポー近郊の感染した農業近辺の哺乳類や鳥類等のサンプルを大量に採集し、それらの抗体や抗原の調査が CDC とジーロングで進められている。まだ不明な点もたくさん残っているが1999年7月までにわかった点をまとめてみると

- 1) オオコウモリの一種のフルーツコウモリで、216検体中20匹 (*P. vampyrus* と *P. hypomelanus* の血清それぞれ10%および27%) から、ニッパウイルスの抗体が検出された⁶⁾ (表3)。目下、CDC でこれらの検体からウイルス分離と抗原の検出の努力が続いている。

表3 マレーシアのオオコウモリのニッパウイルス抗体の検出率

(Dr H. Field: WHO Meeting, Kuala Lumpur, 19-21 July 1999)

オオコウモリの種類	サンプル数	抗体陽性	陽性率 (%)
<i>Pteropus vampyrus</i> ジャワオオコウモリ	57	5	10
<i>Pteropus hypomelanus</i> ヒメオオコウモリ	41	11	27
<i>Cynopterus brachyotis</i> コイスガオフルーツコウモリ	74	2	3
<i>Eonycteris spelaea</i> ヨアケオオコウモリ	44	2	5

その他約10種のコウモリは抗体陰性であった。

- 2) 犬はニッパウイルスに対する感受性が比較的高く、呼吸器系の症状を示した。また2つの汚染地域の犬66例中37例と26例中6例が抗体陽性であった。しかし広範囲の犬の血清の検査では1~2%が陽性であった。豚の出産後の胎盤を食べて感染した可能性も疑われている。感染した犬では血管炎、間質性肺炎が見られ、抗原は肺、腎臓、脳などで検出された。
- 3) 汚染地域の猫では24例中1例のみが陽性であった。オーストラリアでの猫2匹を使った感染実験では皮

下接種した猫も経口的に接種した猫も6日後に発熱し、1匹は呼吸困難となったので安楽死させ、1匹は回復した。尿や扁桃や血液からウイルスが分離され、回復した猫では抗体の上昇がみられた。

- 4) 豚にニッパウイルスが感染していた時期に山羊にも軽い呼吸器疾患が見られたという報告があるが、明らかな症状は見られなかった。しかし0.6%の山羊 (2/300) が抗体を持っていた。最近の報告では1.5% (1/65) が陽性となっている。
- 5) 馬では、イポーの汚染農場に隣接したポロ競技場の馬47頭中5頭 (報告によっては2頭のみ) が高い抗体価を示したので陽性馬は殺処分されたが、これらの馬には症状らしきものは認められなかった。脳には非化膿性髄膜脳炎が見られ、髄膜にウイルス抗原の存在が認められた。しかしマレーシアの競走馬1,400頭を調査した結果はすべて陰性であった。シンガポールの競走馬の検査も同様に陰性であった。
- 6) 牛は死亡したという報告は11例あったが、いずれも抗体は認められなかった。
- 7) その他野ネズミで0.4% (1/278)、小鳥で6.4% (7/109) が抗体陽性を示した。

以上の結果を総合すると、ニッパウイルスは人、豚、および犬から分離されたが、マレーシアの猫や馬、山羊などに抗体を持つものがあつた。野生動物では、フルーツコウモリのみが抗体を保有していたが、果たしてこのコウモリから直接豚に感染を起したか否かはまだよくわかっていない。ニッパウイルスは豚から豚への感染は比較的容易に起ることがわかったが、豚以外の動物や人間は一応最終宿主と考えられているが、果たして如何なる条件で人から人への伝染や犬から犬への伝染が起るのか否か、さらに詳しく調査する必要がある (図3)。

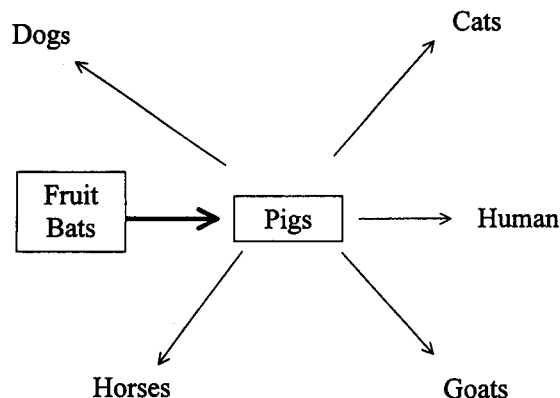


図3 ニッパウイルスの疫学

表4 ニッパウイルスの豚での感染実験^{(6)*}
(4週齢の豚3頭ずつ)

	皮下接種群	経口投与	同居
症状	2頭が神経症状と発熱(1週間後) 1頭が呼吸症状と発熱(9日後)	2頭が軽い発熱 (14~16日後)	ナシ
抗体	陽転 (2~3週間後)	陽性 (2~3週間後)	陽性 (2週間後)
ウイルス分離	1頭死亡 扁桃と血液中(10日後)	扁桃と鼻からウイルス 分離	扁桃と鼻から10日後に ウイルス分離

* CSIRO Animal Health Laboratory, Geelong, Australia

豚から豚への感染は、感染豚の血液、便、尿、胎盤等の経口的接種や咳とともに飛び散る微小水滴の吸入が主な感染経路と考えられている。その他精液の汚染による伝染も考えられる。しかし、畜舎間の伝染は比較的起きにくく、種豚と肥育豚を分けて飼っている農場では伝播しなかったという報告がある。従って、農場間の空気感染は通常は起らないものと思われる。

オーストラリアで行った感染実験では、ウイルスを注射した2頭の豚では接種後7~10日で1頭は神経症状、もう1頭は呼吸器症状と発熱が見られた。ウイルスを経口的に投与した2頭では14~16日後に軽い発熱を示した。また発症した豚の口や鼻からのウイルスの排出が確認され、ウイルスは血液から分離された。しかし、発症した豚と同居させた豚では14日後に中和抗体が上昇したが、症状は見られなかった。しかし、扁桃からウイルスを分離することが出来た⁽⁶⁾(表4)。

今日まで多くの情報を総合的に考えてみると、恐らくヘンドラウイルスもニッパウイルスも妊娠した動物の体内で増殖しやすく、大量のウイルスを産出する可能性がある。その場合、人や他の動物にも感染を起すのではなからうか。また、オオコウモリも恐らく妊娠中のもので、より多くのウイルスが増殖し、外部汚染と他種動物への感染の機会を高めるのではないかと考えられる。このオオコウモリは日本の南部を含むアジア太平洋地域に広く分布しており(図4)、これからも、しばしば家畜や人に新しい感染を起す可能性がある。

7. マレーシアの取った対策と問題点

マレーシア政府の取ったニッパ病に対する対策は次の三期に分けられる⁽⁷⁾。第一期は1999年2月28日から4月26日まで続いた汚染養豚農場の閉鎖と豚の淘汰で、イポー地域やクアラルンプールの南部地域(Perak, Negri Sembilan, Selangor州)で合計901,228頭の豚が

殺処分された。

第二期は4月21日に開始された889養豚農場のELISAによる抗体調査で、7月20日までに2回の血清収集が終わり、そのうち50農場が陽性(15サンプル中3サンプル以上が陽性)と判明したので、合計172,750頭の豚が淘汰された(約5.6%の農場が陽性であったことになる)。第一期と第二期の殺処分による対策を遂行した結果、1998年に230万頭いた豚の数は1999年7月には約130万頭に減少してしまった。また、全頭殺処分された農場は閉鎖され、同じ場所での養豚は禁止されている。ニッパウイルスによる人および豚における発病は1999年5月が最後で、その後の発生の報告はない。

第三期は第二期の抗体調査の結果、1農場あたり1~2頭が陽性であった203農場の豚をいかに扱うかを決めねばならない時期で、目下これらの農場の血清調査を続けており、抗体価の上昇や陽性豚数の増加が認

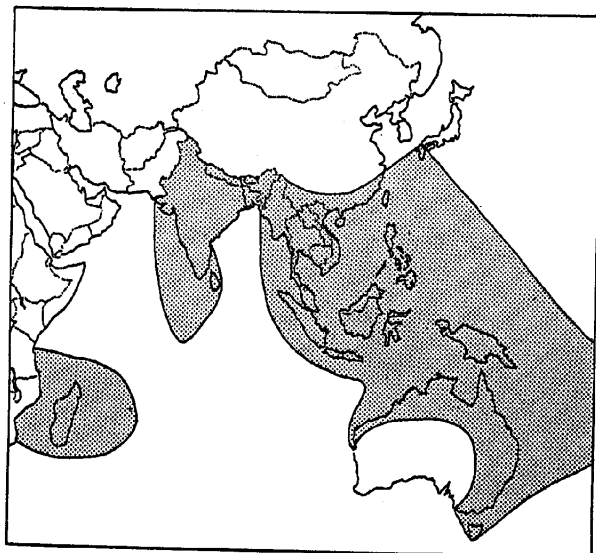


図4 オオコウモリ (Flying fox : Megachiroptera) の分布図

められた場合には新たな措置をとることになっている。マレーシアとしては1999年中に清浄化を達成する予定にしている。

マレーシアにおける豚の殺処分の方法は、初期には殺してから埋めていたが、人が感染する可能性が高いので、途中からは深い穴を掘って、その中に豚を追い落としてから殺処分する方法に切り替えた。それでも関与した者の中で数人が感染した。また第二期の抗体調査に関与した者の中にも抗体の上昇した者がいることがわかっている。

以上のことから、汚染現場に立ち入ったり、抗体調査に関与するものは、HEPA マスクや手術用手袋、カバーオール、ゴム靴、眼鏡もしくは顔面シールドを使用する必要がある。また、診断や研究のためにはP-3以上（P-3の実験室で特殊フードと衣服の使用）のレベルの実験室設備が必要となる。

マレーシアにおける1999年初期の対策の弱点は次の点にある。まず、人や豚における発病状況が疫学的に分析されなかったこと。第二に日本脳炎の存在が先に認められたために日本脳炎以外の病気を疑わなかったこと。第三は獣医研究所で豚のウイルスを分離できるウイルス専門家がいなかったこと。第四は日本脳炎ワクチンを繰り返し接種し、同じ注射針で約20頭平均の接種が行われたことである。

8. 結論と今後の対策

ニッパウイルスは他のOIEリストAの疾病と比較すると伝播力は通常はそれほど高くないものと思われる。しかし、オオコウモリはこれら3つの新興ウイルスだけでなく、新しいLyssaウイルスや未知のウイルスの自然宿主となっている可能性が高い。従ってオオコウモリの多い地域で家畜の飼育を行う場合には、出来るだけオオコウモリと家畜との接触を防ぐ努力が必要である。また馬や豚の流産や死産の起った場合にはその原因を早急に調べるだけでなく、完全な消毒を行い、汚染の広がりを防止する必要がある。

日本の取るべき対策としては、まず出来るだけ早くオオコウモリの輸入を禁止する必要がある。次に日本南部におけるオオコウモリの分布状態を調査する必要がある。出来ればヘンドラやニッパ等の新興ウイルスの不活化抗原と抗体を入手しておき、原因不明の病気の発生した場合には直ちに診断ができるような体制を整えておく必要がある。

参考文献

- (1) Rota, P. et al. Proc. International Virology Congress, Sydney (1999) VW31 B. 03, p. 38
- (2) WHO, Meeting of the Working Group on Zoonotic Paramyxoviruses, Kuala Lumpur, 19-21 July 1999
- (3) 小澤義博, Pig journal, June, 25-29 (1999)
- (4) Hyatt, A. et al, Proc. International Virology Congress, Sydney (1999) VP31. 19, p.186
- (5) Field, H et al, Proc. International Virology Congress, Sydney (1999) VP31. 21, p.187
- (6) Middleton, D. et al, Proc. International Virology Congress, Sydney (1999) VW31B. 06, p39
- (7) Nor, M. N. M. et al, OIE Sci. Tech Rev. 1999 (in press)