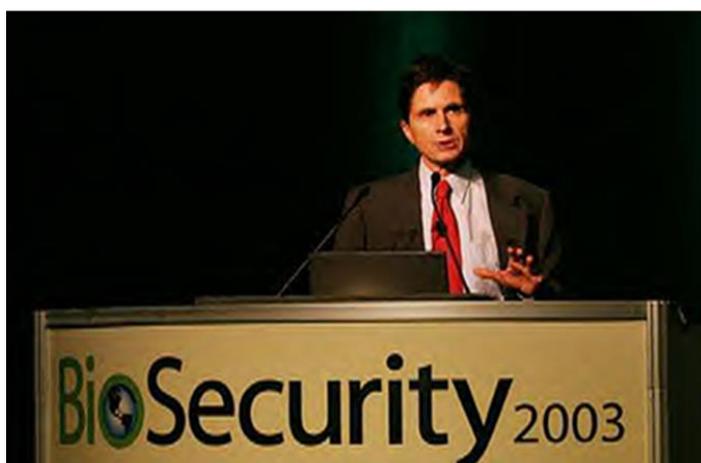


ザイール

1976年10月18日、ザイールのキンサシャにおいて、ザイール（1997年コンゴ民主共和国）の Dr. Nguete Kikhela の依頼により国際調査チームが形成された。エボラ出血熱と名付けられたこの新しい病気を制圧するためにザイール政府にアドバイスを与えるためである。あなたは、チームの1人として参加することになった。

(WHO_Zaire_1976.pdf 参照)



写真は実際に現地調査にあたった当時 CDC のヘイマン博士

この時点で得られている情報は以下である。

1. 流行は少なくとも7週間は続いている。
2. ヤンブクの病院は、医療スタッフの多くが死亡したため機能不全に陥っている。
3. 首都キンサシャでも人から人への感染があった。
4. 致死率は高そうである。

[設問] チームがヤンブク付近に到着したのは 1976 年 10 月 19 日のことであった。しかし出血熱の最も多いブンバに行くことができない。ブンバでは少なくとも 20 の村で多くの患者と死者がでていたため地域毎検疫体制に入っており、民間機は飛んでいなかったのである。しかもチームは十分な防護服、検査機器、自家発電およびその燃料を備えていない。そこで戦略を立て直すため、チームは 10 月 27 日に引き返している。その際チームが立てた戦略はどのようなものだろうか？ 5 つ列挙せよ。

1. 病気の広がりを食い止める。ブンバはもちろん首都キンサシャに及ばないようにする。
2. サーベイランス・システムを確立し、患者人数を把握する。
3. 出血熱の臨床ならびに疫学的特徴を把握する。
4. 回復した患者より大量の血清を治療目的で採取保存する。
5. 自然宿主およびベクター（病原体を媒介する生き物）の発見に努める。

この目的を達成するために何百人の協力者と億単位の予算が投じられた。あたかも小さな戦争に出かけるようであった。

ザイールは 200 万平方キロの面積と 2600 万人の人口を有するアフリカで 2 番目に大きい国だ。年間降雨量は場所により 2,000 ミリを超え、アマゾンに次ぐ広さの熱帯雨林を抱える。首都キンサシャの人口は 200 万人。流行地ブンバの人口は 28 万人で、その半数は 15 歳以下である。またその多くは 500 人にも満たない小さな村に住んでいる。パーム油、米、コーヒー、ココノキ、ゴムが主な産業で、猟をする人が多く、野生動物と接触する機会が多いであろう。赤痢、マラリア、フィラリア、麻疹、アメーバ、肺炎、結核などが多い病気。



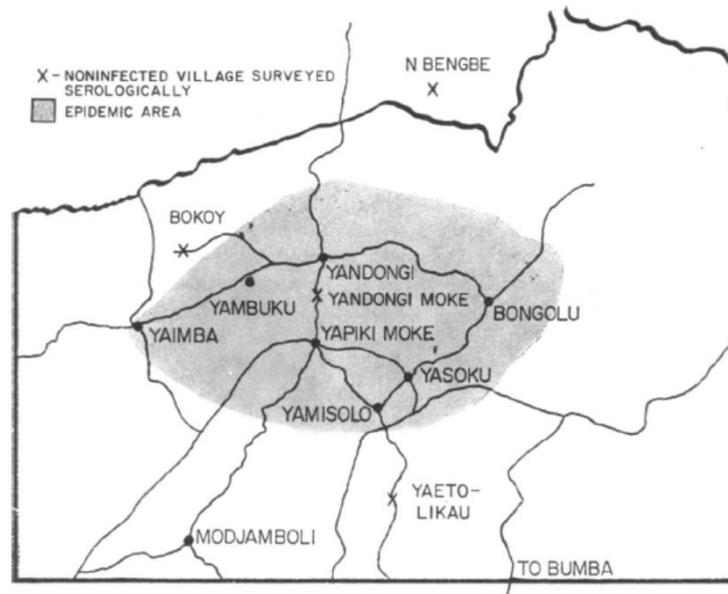


Fig. 3. Location of epidemic area and the noninfected villages surveyed serologically.

ブンバの北 100km にヤンドギ郡があり、そこにベルギー宣教師の建てたヤンブクカソリック教会があった。そこはヤンドギ 6 万人と近隣住人の病院としても機能していた。そのため半径 100km ほどのブンバ地域の医療をこのヤンブク教会が担っていたのである。当時、120 病床、現地補助員も含め 17 人の医療スタッフ、3 人のベルギー人看護師/助産師（彼女らは修道女でもあった）がいただけだった。その病院では主に周産期医療と 1 日 200~400 人の外来患者を診療していた。医療資材は限られており、5 本の注射ピストンと針がスタッフに毎朝あてがわれ、これをその日の外来、周産期、入院患者に使いまわすしかなかった。そのヤンブクにある病院がエピセンター（感染中心）となっているようなのだ。

本調査は主に過去にさかのぼってのものであり、ヤンブクの病院カルテには患者カルテ記載が十分ではなかったため、首都キンサシャの病院に入院した看護師 3 名の臨床経過をまず知る必要がある。

[設問] ヤンブクで出血熱患者の診療にあたった看護師 A が 1976 年 9 月 25 日、首都キンサシヤの病院で第 3 病日に入院となった。ヤンブクからずっと付き添って来た看護師 B が引き続き彼女を看護した。しかし、看護師 A は 9 月 30 日に死亡。付き添いの看護師 B は、何ら防護作を講じていなかったため、10 月 8 日に発症し 6 日後に死亡した (①)。看護師 C は 9 月 27 日から看護師 A に付き添い、10 月 13 日に発症した (②)。看護師 C は発症前日まで外務省職員および家族と会っているが誰も発症していない (③)。看護師 D は看護師 C にずっと付き添っているが、防護服を身に着けるなど十分な対策を講じており、その後発症はしていない (④)。この感染の連鎖の後半、カナダからポータブルの陰圧隔離ベッドが届き、3 人が治療を受けた部屋に置かれた。その後患者発生はみしていない (⑤)。看護師 C に接触したスタッフ 51 人を 3 週間検疫下においたが、誰も発症しなかった (⑥)。検疫終了時採血した 25 人においてエボラ出血熱の抗体価が上昇していたものはいなかった (⑦)。

- ①～③ の文章より、どのような感染経路が考えられるか？ 疾病再生期間 (disease generation time) は何日か？ 患者は発症前ではなく、発症後で何らかの症状がある間に他者に対して感染性を有すると仮定すると、潜伏期間はどれくらいか？ 潜伏期間 xls を参考に最短と最長で回答せよ。
- ③～⑤ の文章の事実より、今後封じ込め対策をどうするか？
- ⑥ この事実はどうのようことを示唆しているか？ 無症候性感染の割合について下の公式を元に 95%信頼区間で求めよ。あるいは STATA command: cii 25 0

95% Confidence Interval

$$P \pm \frac{\sqrt{P(1-P)}}{N}$$

- 感染経路はヒトからヒト。患者看護など濃厚な接触があると感染し得る (接触感染)。しかしこれだけのデータだけでは飛沫感染、空気感染は否定しきれない。逆に蚊などベクターを介する感染ではなさそう。疾病再生期間は 15 日前後である。看護師 C は発症前まで多くの人と接触しているが、その接触者から発症者がいないことから、発症後に感染性をもつと考えられる (もちろん 1 人なのでそのように断定することはできないのだが。。)。そして死亡するまで感染性を有していたとすると、潜伏期間は看護師 A から看護師 B のケースでは最短：8 日、最長：14 日、看護師 C では最短：13 日、最長：16 日である。
- 発症前に感染を広めてしまう可能性がないとすれば、患者をしっかりと隔離することによって感染拡大を食い止めることができる。防護服だけでも十分効果はありそうである。陰圧隔離ベッドを使える環境ではそのようにするべきだが、使えない流行地では、防護服で対応するしかないであろう。

3. 0~0.14: 同じ調査（接触したが発症しなかった人 25 人の血清抗体価を調べる）を 100 回やると、95%の確率で 0 人から 14%陽性までが統計学的にあり得る。

.cii 25 0

-- Binomial Exact --				
Variable	Obs	Mean	Std. Err.	[95% Conf. Interval]
	25	0	0	0 .1371852*

(*) one-sided, 97.5% confidence interval

死亡した 3 人の看護師の経過は以下のものであった。

発熱、頭痛、るい瘦、嘔吐が最初にみられる。第 5~6 病日には、多形性紅斑が患者体幹前面に出現。やがて背部や四肢に広がったが 48 時間以内に消褪。この時期、患者は著しく消耗する。出血症状と強い咽頭痛が第 4~7 病日にみられた。頭痛は突然前頭から始まり、やがて後頭に移動する。背部、ひとときには下肢にまで放散する。

消化器症状：発症数日してから下痢（+嘔吐）がみられる。最初は水様便だがやがて血便に変わる。

出血症状：1 人では第 4 病日、口腔内および眼球結膜の点状出血、吐血とタール便、第 7 病日には注射部位からの出血症状が認められた。2 番目の患者では、タール便のみで第 6 病日にみられている。3 番目の患者では第 7 病日に一度吐血があり、翌日より皮膚斑状出血とタール便。非致死例では 50%程度にみられる。

咽頭痛：1 人では進行性の舌炎と咽頭炎が第 3 病日よりはじまり、やがて重症の発赤と浮腫が軟口蓋から咽頭に広がり、呼吸困難に至った。咽にボールがあるような感じのようである。

発熱：発症後ほとんど 39 度以上の高熱が続いていた。

期間：1 人は第 7、2 人は第 8 病日に死亡している。

検査：白血球は若干高め。血小板は正常範囲だが部分トロンビン時間(PTT)は延長。黄疸を伴う肝機能障害、特に死亡間際には無尿。

治療：抗生剤、ステロイド、輸血など様々な治療が試されたが、効果なく最終的にはショック状態で死亡。病理解剖は行われていないが、肝生検では肝細胞壊死の像を示していた。

ウイルス：3 人とも血液からエボラ・ウイルスが分離された。しかし血清抗体価が陽性であったものは 3 人中 2 人であった。

[設問] 状況を把握するためには、疾患定義をする必要がある。症状はおよそ発熱、頭痛、関節痛、筋肉痛などインフルエンザ様症状で発症する。やがて嘔気、嘔吐などの腹部症状、出血症状を伴うようになるということまで判った。また電子顕微鏡でウイルス形態から診断（CDC に搬送）、ELISA という手法でエボラ出血熱に対する抗体価を測定（ヤンプクおよび CDC）できるとする。1. 確定例, 2. 疑い例, 3. 可能性例, 4. 無症候性例

基準 1：流行地在住、頭痛、発熱、腹痛、嘔気・嘔吐、出血症状のうち 2 つ以上あてはまり、数日以内に死亡した場合。

基準 2：発症 3 週間以内に注射ないし疑い例あるいは確定例、医療機関を受診していない病気の人と接触している。

基準 3：24 時間以上持続する頭痛あるいは発熱があり、発症 3 週間以内に疑い・確定例と接触している。抗マラリア薬、抗生剤等で治療し、他の原因を除外。

基準 4：出血を伴う発熱患者としてザイール保健省に報告された。

基準 5：エボラ・ウイルスが電子顕微鏡で直接確認された、あるいは発症後 3 週以内の血清で ELISA によりエボラ出血熱に対する抗体価が 64 倍以上に増加している。

1. 確定例：症状＋基準 5

2. 疑い例：基準 1＋基準 2：既に死亡しており、検体採取不可

3. 可能性例：基準 3 あるいは基準 4 を満たすが基準 5 では証明できず。

4. 無症候性例：基準 5 のみで症状なし

付記

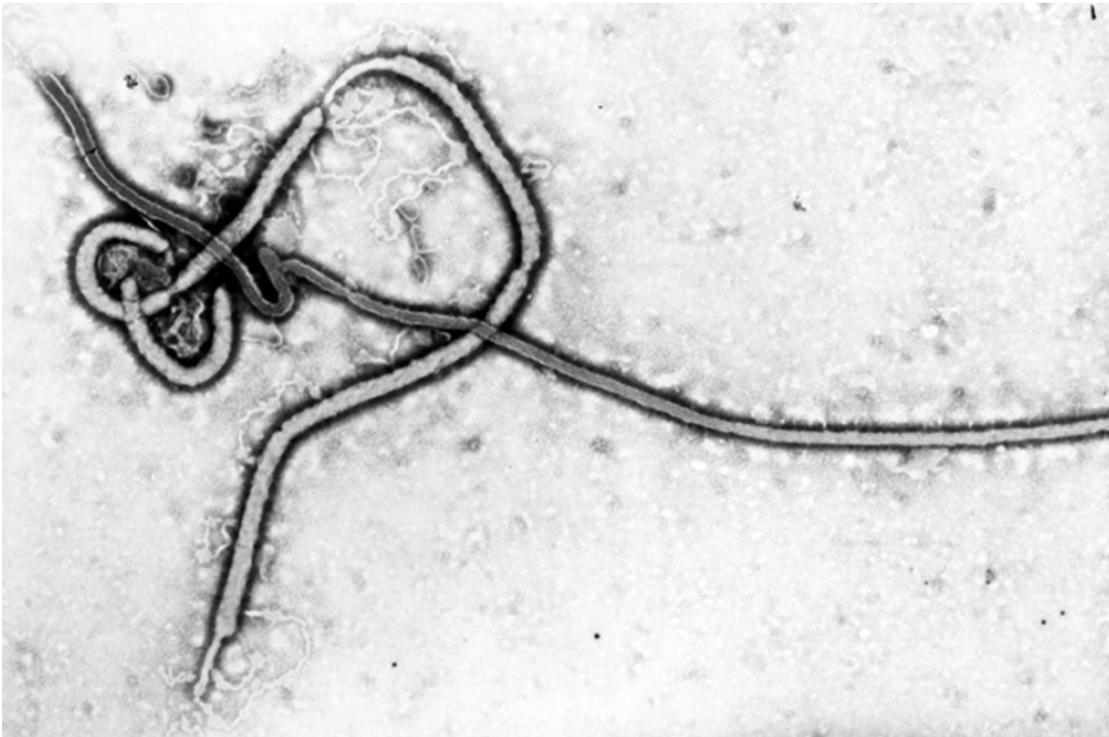
新生児例：疑い例から出生し、28 日以内に死亡した新生児

出血熱ということで、まずはマールブルグ・ウイルスなどとの鑑別が必要になる。患者の血液および組織を入手できたらまずは何を調べるべきか？Lancet1977_Ebolavirus.pdf 参照

ウイルスを培養して電子顕微鏡で確認し、その形態よりマールブルグ・ウイルスなどと鑑別する。毒性を調査するには、培養で得たウイルスを動物に投与して病気になるか、死亡するかを検討する。また、病気になった動物の血液を採取し、同じ動物種に投与して再現できるかを検討する。

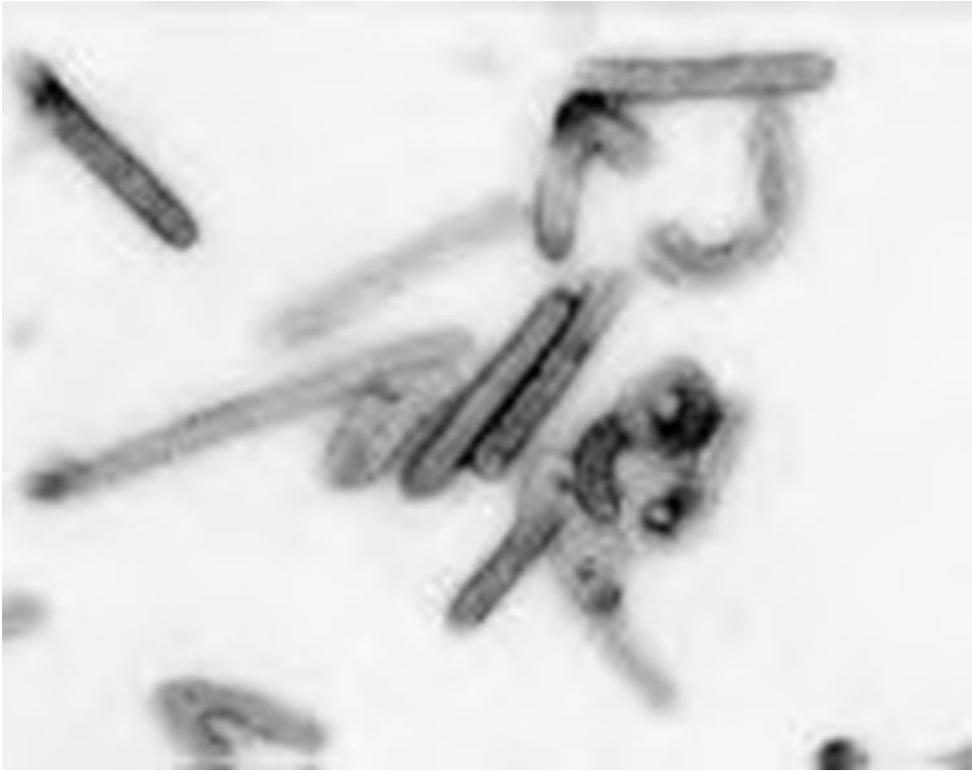
具体的には。。

1. アフリカミドリサルのベロ細胞の培養液に患者検体を加える。
2. 3日後、細胞の形態変化がみられたら、培養液ととって電子顕微鏡で形態をみる。



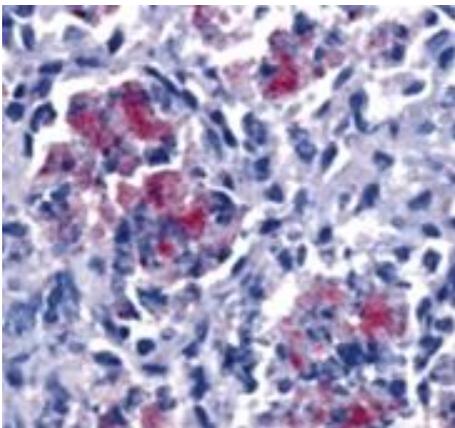
Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J:
Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

フィラメント状で細長い形状(1 μ m 弱)をしており、。エボラ出血熱はフィロウイルスに分類され、単鎖 RNA 型でらせん状のカプセルにつつまれている。カプセルは脂肪膜なので、アルコールや通常の洗浄液で消毒できる。60度 30分などの熱あるいは酸によって不活化できるが、室温の血液中では数週間生存する。

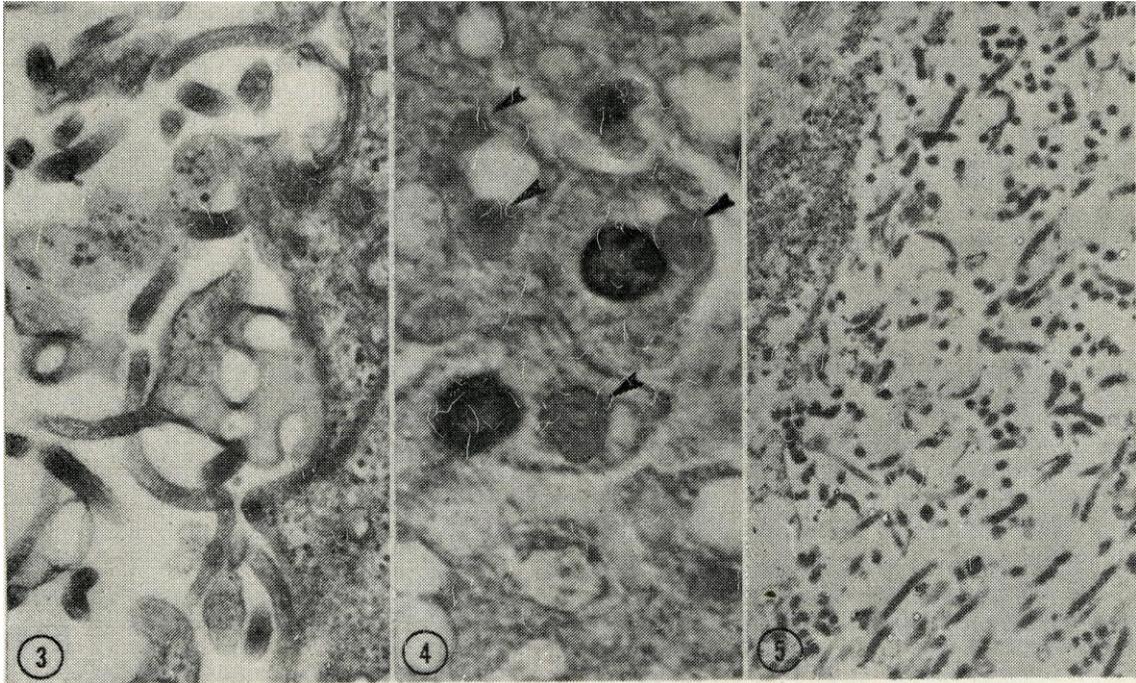


マーブルグ・ウイルスの電顕写真：エボラ・ウイルスの形態とは似て非なるもの。

3. 患者組織を観察。光学顕微鏡で特徴的組織所見が無いかみる。また電子顕微鏡でウイルスを見つける。



肝細胞内に好酸性の封入体を認める。このような所見はマーブルグによる出血熱ではみられない。



③電顕：ベロ細胞から発芽する多数の棒状ウイルスが見える。

④HE染色：肝細胞に好酸性の封入体を認める。

⑤電顕：肝臓の細胞外に多くの棒状ウイルスを認める。

4. ベロ細胞とともに培養した液をスライドグラス上で乾燥およびアセトン固定し、マーブルグあるいは今回のアウトブレイク回復患者の血清と反応させる。

TABLE I—COMPARISON OF RECIPROCAL I.F.A. TITRES OF
 MARBURG ('67, '75) AND MARBURG-LIKE ('76) VIRUS DISEASE
 SERA

Year of illness	Country	Human sera	Time after onset	Antigen	
				Marburg '67	no. 718 '76
1967	Germany	U	5 mo.	128	<10
		K	5 mo.	64	<8
1975	South Africa	DO	1 mo.	64	<4
		MC	4 mo.	64	<4
1976	Sudan	no. 8	±12 days	<2	16
		no. 9	±12 days	<2	<2
	Zaire	no. 5	1 mo.	4	160

1967年、1975年の症例はマーブルグ。1976年のものは今回の症例からとっている。抗原はザイールの患者由来であり、ザイールの患者血清はこれによく反応している。一方、スーダンのものはマーブルグに対する反応は弱い。ザイール患者からとれたウイルスに対する反応も今一つである。

5. モルモットに培養液を投与し、その血清と培養液を反応させる。

**TABLE II—COMPARISON OF I.F.A. TITRES OF GUINEAPIGS
IMMUNISED (SINGLE INJECTION) AGAINST MARBURG ('67) AND
MARBURG-LIKE ('76) VIRUSES**

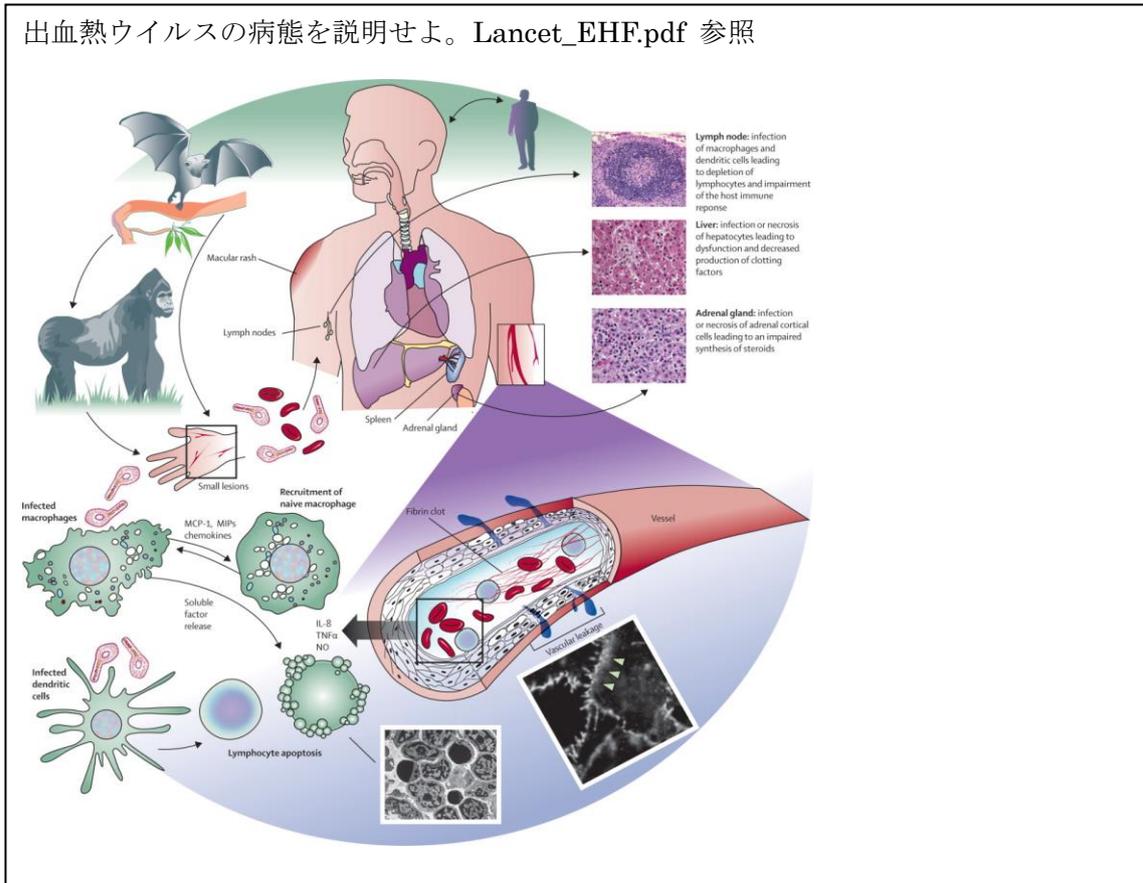
Immunising agent	Guineapig sera	Days after inoculation	I.F.A. titres with antigen of:	
			Marburg '67	no. 718 '76
Marburg '67	G.P. 16	12	>640	5
Marburg-like '76	G.P. 1	10	2	256

以上の結果を考え合わせるとマールブルグとは異なる新種のウイルスと判明した。しかし、ザールとスーダンの患者から分離されたウイルスが全く同じものであるかは更なる検討が必要と結論付けられている。

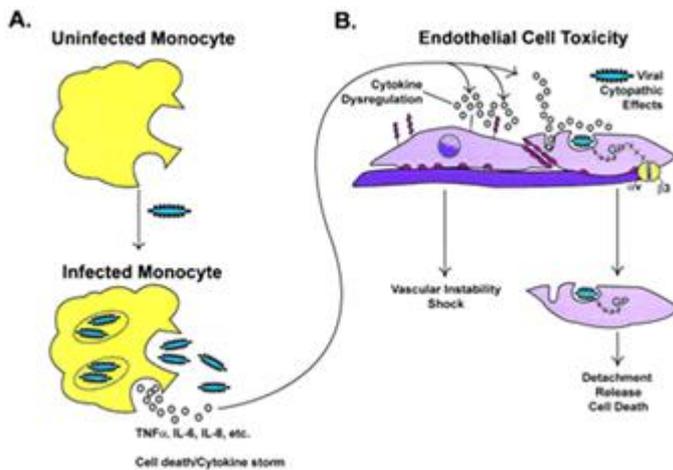
このウイルスの名前はエボラと名付けられた。エボラは、ヤンブクの北を流れる小さな川の名前で、この近くの村の患者からこのウイルスは分離された。

6. 現代であれば遺伝子解析を行う。

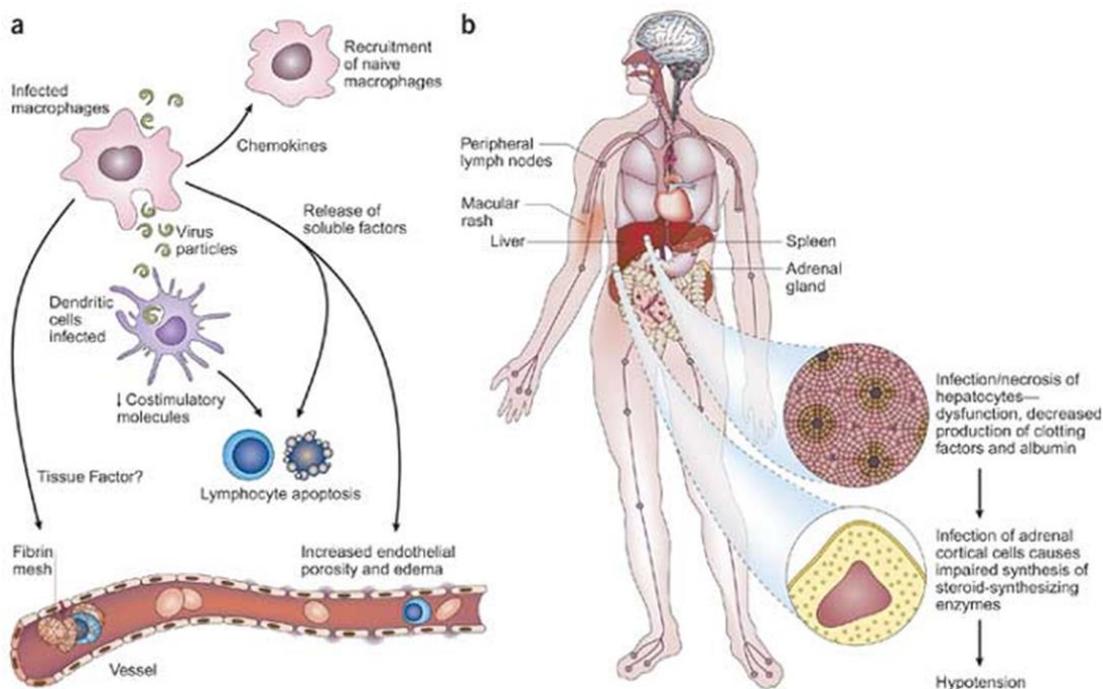
出血熱ウイルスの病態を説明せよ。Lancet_EHF.pdf 参照



エボラウイルスは、単球やマクロファージに感染し、細胞からサイトカインを放出させることにより炎症や発熱を誘導する。さらに血管内皮細胞に感染して細胞に直接ダメージを与える。その結果、血管内の液体成分が体外に漏出してショックに陥ったり、血管そのものが波状して出血を来す。



a) ウイルスは初期感染巣から局所リンパ節、肝臓、脾臓に広がる。これらの場所で、ウイルスはマクロファージや樹状細胞に感染する。感染細胞からは、サイトカインが分泌される。ウイルスはリンパ球に感染せず、むしろリンパ球を破壊する。その結果末梢血液中のリンパ球数は減少することが多い。様々なレベルの凝固異常をきたすのも出血熱の特徴である。(b) 凝固異常は出血熱でしばしばみられるが、肝臓へのダメージが1つの要因になり得る。副腎がやられれば、血圧低下などを伴う。



[設問] 医師あるいは看護師をリーダーとし、2人の看護師、1人の運転手からなる4人チームを10組編成し、2週間の調査にあたってもらうこととした。彼らには簡単な訓練を受けてもらう。あなたならどのような内容にするか？

1. エボラ出血熱の鑑別診断（訪問の際、可能性のある患者がいる場合には、診察等はせず、

薬を与え、村の中で隔離する。そのような村においては、道沿いにバリアを立て、出入りを制限する。)

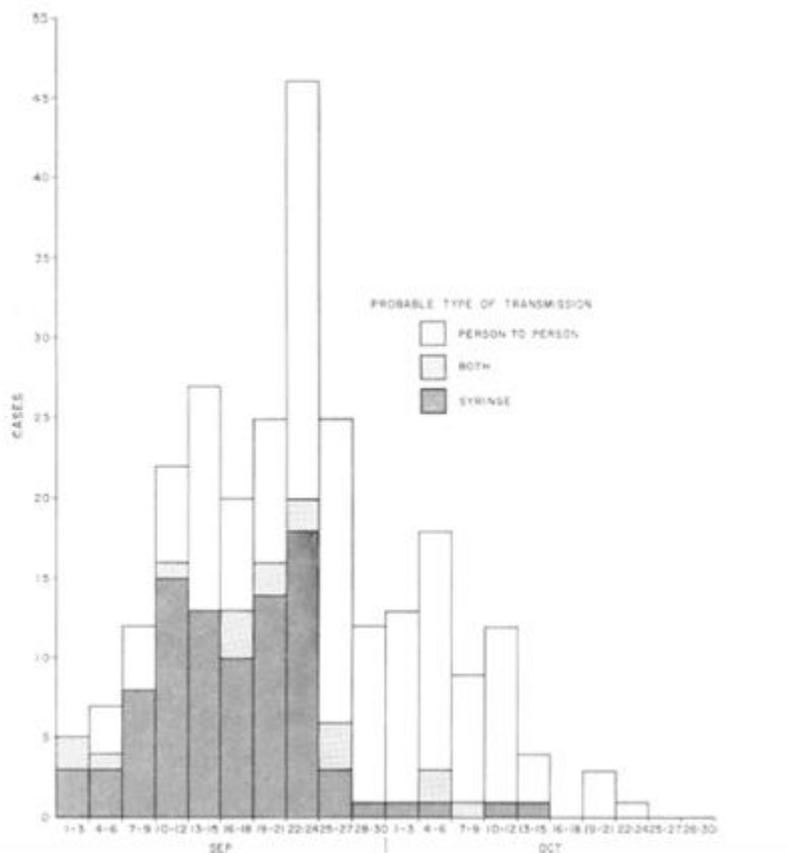
2. 可能性のある感染経路も含めた疫学調査（1軒1軒訪問してインタビューする）
3. 感染防護の方法（①衣類、用具、排泄物などの患者汚染物の廃棄方法：2%次亜塩素酸塩、煮沸、焼却、②調査員防護法：使い捨て衣服、呼吸器、手袋の使い方、その廃棄方法、③死体の埋葬法：ホルマリンあるいはフェノールに浸した埋葬用のビニールに死体を入れ、地下深く埋葬）
4. 家族情報の得方（家族名と人数）
5. 疑い例、可能性例の記載方法

[設問] チームには何を持たせるか？1976年という時代背景も念頭に置くこと。

1. 四輪駆動自動車
2. ラジオ
3. 食料と水
4. 感染防護用のガウン、キャップ、グラブ、ブーツ、呼吸器
5. 採血道具一式
6. 常備薬（クロロキン、テトラサイクリン、アスピリン、腸内寄生虫用の薬剤）

医師数は絶対的に足りない。そこで、医師はだいたい5チームをカバーしてもらい、ヤンブクとエボンダの2箇所に拠点を置き、毎日ここにチームは集結し、状況を報告し合った。エボラ出血熱可能性例に対しては医師を派遣し、経過観察にあたらせた。7～14日でそれぞれのチームの持ち場を再度巡回させた。3回目は村長に新しい患者発生が無いか確認してもらった。2つのサーベイランスチームはヤンブクの流行地外で、死亡の情報を得ると、4日かけても現地に入り調査した。その結果15人のエボラ出血熱可能性患者を見つけている。しかし、遠くでアウトブレイクに陥っている地域は無かった。一方、スーダンからザイール北部に旅した人はほとんどいない様子だった。

[設問] 調査チームは9月1日から10月24日の間に318人のエボラ出血熱確定例と可能性例を把握した。そのうち280人が死亡したため、致死率は88%である。



ヤンブクの病院は医療スタッフ 17 人中 13 人が病気になり、11 人が死亡した。その結果、10月3日で病院を閉鎖している。

1. 流行曲線をどうみるか？
2. 患者倍加時間はどれくらいか？ヒント：ヒト - ヒト感染にだけ焦点をあてると、9月4～6日に3人、9月10～12日に6人発症していると考えよ。
3. Basic reproductive number: R_0 はどれくらいか？下記公式より考察せよ。

$$R_0 = \frac{\text{Disease generation time}}{\text{Doubling time}} + 1$$

4. このエボラ出血熱の流行に関していつ終息宣言をだすべきか？
5. 同時にケース・コントロール研究を行っている。ケースは可能性例であり、コントロールは同じ村の性、年齢をマッチした非患者である。何がリスク因子だったと思うか？2つ挙げよ。

1. 明らかに病院閉鎖を境に状況が変化している。閉鎖前は注射（シリンジ）によって感染した人が多いが、時間経過と共に、特に病院閉鎖後は家庭内などの人から人への感染が中心となっている。病院では、一度患者に使用したシリンジを同じ日に何度も別の患者に使い回ししていた。これは明らかな院内感染であり、日和見感染ではないため、健康な人も罹患することから、注射などの医療行為を介して感染流行のきっかけをつくったといえる。
2. 6日
3. Disease generation time = 15 days, doubling time = 6 days, ∴ $R_0 = 15/6 + 1 = 3.5$
4. 最後の症例 10月24日から最長潜伏期間 16日を経ても新規患者発生がいなければ、封じ込めできたかもしれない。SARS の場合、最長潜伏期間(10日)の2倍の長さ (20日) を新規患者発生が無かった時点で終息宣言がなされた。しかし、患者サーベイランスがしっかりしていることが前提である。患者発生が無いと思っていながらも実はあったのでは、終息したことにはならない。この場合、32日なので、およそ1か月新規発生が無ければ終息したと云えよう。実際には最終死亡から6週間後の12月6日に検疫解除が成された。この場合調査が11月に行われ、はじめてのアウトブレイクだったので、解除が遅れたのはやむを得なかったかもしれない。しかし、国にとっては経済的状況もある。早期解除に越したことはない。
5. ヤンブクの病院で注射などの医療措置を受けている。患者を看護するなど濃厚接触がある。

流行曲線を描くのと同時に最初の事例を見つけ出すことも調査上極めて重要である。1976年8月26日、ミッションスクールの先生をしている44歳男性が発熱を主訴にヤンブクの病院にかかった。そのときの診断名はマラリア。同日、病院でマラリア治療薬のクロロキンの静脈注射を受け、熱はすぐに下がっている。この男性は他の学校の関係者6人と8月10日から22日にかけて赤道の方向に車で旅をしている。途中いくつかの町に立ち寄ったが、橋が流されており目的地のバドリテには到達できずにヤンブクに帰ってきている。8月22日、ヤンブクの北50kmの路上で販売されていた新鮮および燻製の羚羊と猿の肉を購入。この患者は帰宅してから家族と羚羊の肉をシチューにして食べたが、猿の肉は食べていないという。9月1日、この患者は39.2度まで突然発熱する。病院で注射を受けてから6日目のことである。消化管出血症状もでてきたため、この男性はヤンブクの病院を再び訪れ入院となるが、8日には死亡している。

9月の第1週に発症した他の9人も全員ヤンブクの病院で他の病気に対して治療を受けている。

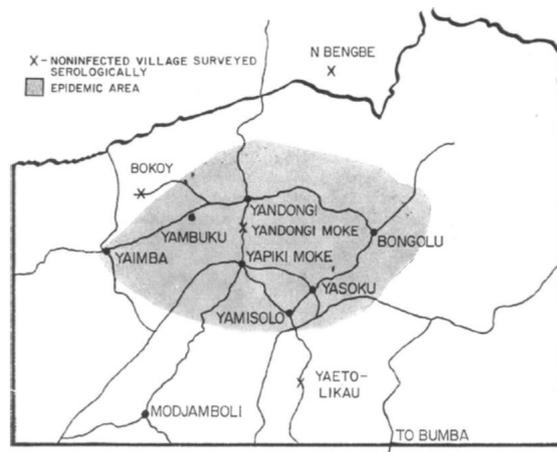


Fig. 3. Location of epidemic area and the noninfected villages surveyed serologically.

[設問] この最初のケース (Index case) はどこで感染したのだろうか？

旅行中にエボラ出血熱に感染、8月26日に発症して病院にかかったとすると、クロロキンですぐに解熱する可能性は低い。この発熱はマラリアか他の自然軽快するタイプの感染症であったのだろう。そして、クロロキンの注射ピストンがエボラ出血熱ウイルスで汚染されていたため9月1日に発症。接触感染ではなく、静脈注射によりウイルスが直接血液内に侵入したため、潜伏期間も短かったのではないか？

9月1日発症の患者は8月26日の注射が原因であるとするヤンブク病院のカルテを調査するべきである。残念ながら外来カルテは無く、そのため誰が、どのような診断で、何の治療を受けたかは判らない。一方、入院カルテは存在した。8月28日、30歳の男性が赤痢と鼻血で内科病棟に入院している。赤痢では往々にして血便を伴う。また、赤痢の診断は怪しいかもしれない。おそらく1976年当時のアフリカの田舎の病院では、便培養で赤痢菌を同定することまではしていなかったであろう。ということは、この患者がエボラ出血熱の最初の患者であり、この患者に使った注射ピストンを外来でも使用し、ヤンブク病院で治療を受けた最初の10人が9月初旬に次々と発症し、これらの患者が家族にも感染を広げ、かつ、入院した際、医療スタッフや別の患者にエボラ出血熱を感染させる源となったと推測される。1月まで遡って入院カルテを調べてもこの患者以外にエボラ出血熱と矛盾しない症状の患者はいなかった。その男性とコンタクトをとろうとしたがカルテに記された住所は偽りのものであった。

[設問] index case は、住所不明の男性だろうか？

この男性は8月28日の1日だけ入院しており、9月1日発症の男性は8月26日に注射を外来で受けている。注射ピストンはその日中は使い回しされていたようだが、毎日消毒していたとすれば、住所不明の男性と9月1日発症の男性の間には接点が無い。

[設問] エボラ出血熱で死亡した妊婦から出産した 11 人の新生児。全員が 19 日以内に死亡した。うち 7 人は熱があったようであるが、出血症状を示したものは誰もいなかった。剖検、ウイルス学的検討は成されていない。新生児エボラと考えてよいか？

特に新生児死亡率が高い地域なので、何とも言えない。また、一部は感染していたかもしれないが、全例は感染していなかったかもしれない。

[設問] 静脈注射などの血液を介した処置により感染することは明らかである。加えて、人から人へ感染することも判った。しかし、どの程度濃密に接触すると感染するのだろうか？ table 5 はいくつかのリスク因子について患者(=cases)、年齢と性別をマッチさせた家族(=family control)、年齢と性別をマッチさせた村人(=village control)間で比較している。①どれが明らかなリスク因子か？

Table 5. Factors associated with person-to-person spread for cases, family controls, and village controls

Risk factor	Person-to-person cases		Family controls		Village controls	
	No.	% Yes	No.	% Yes	No.	% Yes
Cared for case	119	70.6	84	71.4	22	68.2
Touched case	126	85.7	91	83.5	22	68.2
Slept in same room	116	69.0	86	66.3	22	22.7
Aided in delivery of child of sick patient	104	18.3	74	9.5	22	4.5
Prepared cadaver	116	58.6	87	57.5	22	54.5
Attended funeral	126	85.7	98	85.7	22	95.5

ヒント：有意差を検定するには STATA command: cci 19 7 85 67 や cci 19 85 1 21 を用いて統計解析せよ。

見た目、患者ケア、患者に触れる、同じ部屋で寝る、死体を整える、葬儀に参列するの各項目に当てはまる人のパーセンテージは、人から人のパターンで感染した患者と家族コントロール、村人コントロールを比較した場合、あまり変わらない。一方、患者の出産を介助した人は患者で 18.3%、家族コントロールで 9.5%、村人コントロールで 4.5%と、ケースとコントロールで差がありそうである。

. cci 19 85 7 67

	Exposed		Unexposed		Total	Exposed
Cases	19	85	104	0.1827		
Controls	7	67	74	0.0946		

```

Total |      26      152 |      178      0.1461
      |                  |
      |      Point estimate |      [95% Conf. Interval]
      +-----+-----+
Odds ratio |      2.139496 |      .798895  6.364516 (exact)
Attr. frac. ex. |      .5326002 |      -.251729  .8428789 (exact)
Attr. frac. pop |      .097302 |
      +-----+-----+
                        chi2(1) =      2.69 Pr>chi2 = 0.1010

```

```
. cci 19 85 1 21
```

```

                                Proportion
      |      Exposed  Unexposed |      Total  Exposed
-----+-----+-----+-----+-----+
Cases |      19      85 |      104      0.1827
Controls |      1      21 |      22      0.0455
-----+-----+-----+-----+
Total |      20      106 |      126      0.1587
      |                  |
      |      Point estimate |      [95% Conf. Interval]
      +-----+-----+
Odds ratio |      4.694118 |      .660877  204.1585 (exact)
Attr. frac. ex. |      .7869674 |      -.5131408  .9951018 (exact)
Attr. frac. pop |      .1437729 |
      +-----+-----+
                        chi2(1) =      2.56 Pr>chi2 = 0.1095

```

しかし、STATA で検定してみると差は認めない。対象人数が少ないためであろう。

[設問] 感染流行後の 1976 年 12 月から翌年 1 月の間に 55 のうち 1 人以上患者発生があった 48 の村に住む 984 人から血清を採取しエボラ出血熱に対する抗体価を測定した (64 倍以上を陽性とした)。対象を発熱+出血症状からの回復患者、患者と接触があったが発症しなかった人、患者と接触がなく且発症しなかったグループに分けてある。さらに年齢、性別でも分けている。括弧内はエボラ出血熱血清抗体価陽性者数。

① 血清抗体価は対象グループ間で異なるか？

ヒント : cohort study なので STATA command を使用するとすれば下記のようになる。

csi 20 10 101 405 csi 20 4 101 444 csi 10 4 405 444

② 患者血清抗体価が 100%陽性でない理由は？

③ エボラ出血熱では無症候性感染もあり得るだろうか？

Table 7. Ebola virus IFA antibodies among residents of the epidemic area by age group, sex, and exposure status

Category	Sex	Age group (years)						Unknown	Total
		1-9	10-19	20-29	30-39	40-49	≥ 50		
Ill	M	2	5	15 (2)	16 (2)	7	10 (1)		55 (5)
	F	2 (2) ^a	11 (2)	14 (3)	16 (6)	11 (2)	12		66 (15)
Contact, not ill	M	19	19	55 (1)	40	35	64 (2)	11	243 (3)
	F	31 (1)	25 (1)	22 (1)	30	29 (1)	35 (3)		172 (7)
Not contact, no illness	M	49	57	35	36	27 (1)	44 (2)		248 (3)
	F	43	48	33	24 (1)	21	31		200 (1)
Total		146 (3)	165 (3)	174 (7)	162 (9)	130 (4)	196 (8)	11	984 (38) ^b

^a Numbers in parentheses indicate the number of persons with Ebola virus IFA titres of at least 1 : 64.

^b Includes the 4 positive titres with unknown history.

ヒント : 有意差を検定するには STATA command: cci 19 7 85 67 や cci 19 85 1 21 を用いて統計解析せよ。

- ① 回復患者、患者と接触があったが発症しなかった人、患者と接触がなく且発症しなかった人ではそれぞれ 121 人中 20 人が抗体陽性、415 人中 10 人が抗体陽性、448 人中 4 人が抗体陽性となっている。

. csi 20 10 101 405

	Exposed	Unexposed	Total
Cases	20	10	30
Noncases	101	405	506
Total	121	415	536

	Point estimate	[95% Conf. Interval]
Risk	.1652893	.0240964 .0559701
Risk difference	.1411929	.0733854 .2090003
Risk ratio	6.859504	3.300426 14.25658
Attr. frac. ex.	.8542169	.6970088 .929857
Attr. frac. pop	.5694779	

chi2(1) = 35.35 Pr>chi2 = 0.0000

. csi 20 4 101 444

	Exposed	Unexposed	Total
Cases	20	4	24
Noncases	101	444	545
Total	121	448	569
Risk	.1652893	.0089286	.0421793
	Point estimate	[95% Conf. Interval]	
Risk difference	.1563607	.089607 .2231143	
Risk ratio	18.5124	6.448656 53.14422	
Attr. frac. ex.	.9459821	.8449289 .9811833	
Attr. frac. pop	.7883185		

chi2(1) = 57.65 Pr>chi2 = 0.0000

. csi 10 4 405 444

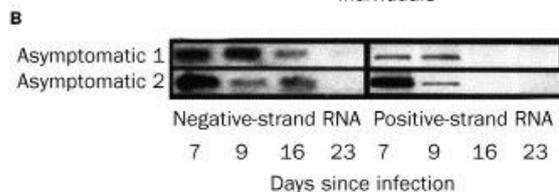
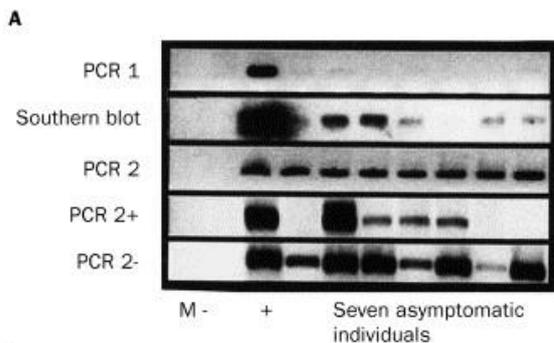
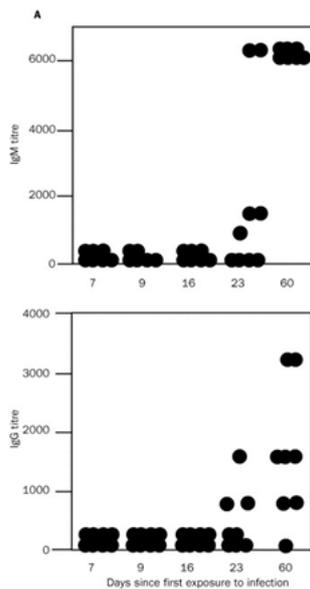
	Exposed	Unexposed	Total
--	---------	-----------	-------

Cases		10	4		14
Noncases		405	444		849
-----+-----+-----					
Total		415	448		863
Risk		.0240964	.0089286		.0162225
		Point estimate			[95% Conf. Interval]
-----+-----+-----					
Risk difference		.0151678			-.0019655 .0323011
Risk ratio		2.698795			.8529876 8.538806
Attr. frac. ex.		.6294643			-.17235 .8828876
Attr. frac. pop		.4496173			
-----+-----+-----					
		chi2(1) =	3.11	Pr>chi2 =	0.0780

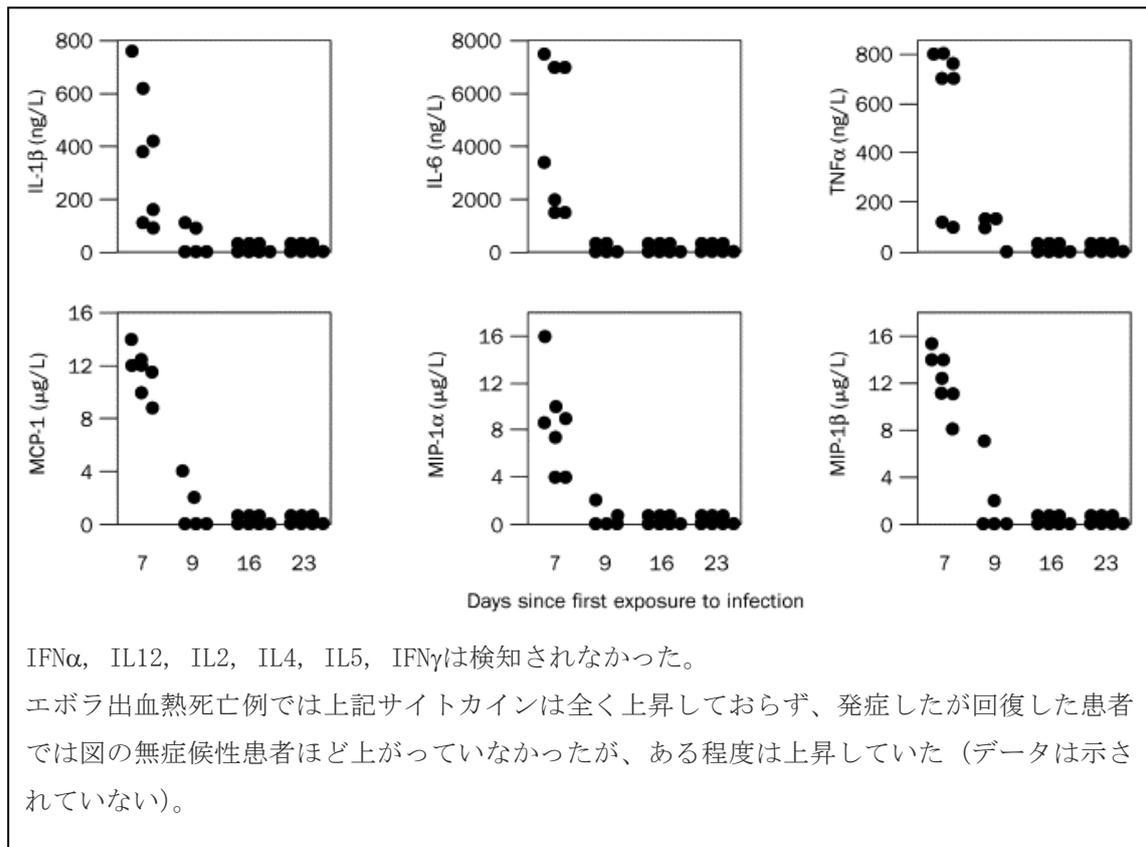
- ② 患者の 16.5%ではエボラ出血熱に対する血清抗体価が上昇していた。数値が低いのは、発熱と出血症状があったが、実際にはエボラ出血熱ではなかった、エボラ出血熱ではあったが症状が軽く抗体価が上昇し難かった、そもそも重症であっても抗体が産生され難い、抗体価測定技術の精度が悪い、などの理由が考えられる。
- ③ 無症候性感染もあり得る。しかし、以前からこの地ではエボラ出血熱があったと考えると、今回のエピソードより前に感染した可能性もある。

エボラ出血熱では発症すると致死率も高く重症化するが、一方、感染しても症状のない患者もいる。何故このように極端なケースがあり得るのだろうか？エボラ出血熱患者と密な接触をしたが結果的に発症しなかった 24 人がいる。この人たちの採血をする機会があった。血液中のエボラ・ウイルスに対する IgM, IgG を ELISA およびウエスタン・ブロットで、ウイルスの RNA を直接シーケンスで測定した。さらにサイトカインした。以下がその結果である。どのようなことが考察できるか？

Lancet_EHF_asymptomatic.pdf 参照



M-: 関係ない人、+: エボラ出血熱を発症した患者、PCR1, PCR2, PCR2+, PCR2- は異なる場所を増幅している。



患者に暴露されウイルスが侵入すると IL1β, IL6, TNFα, MCP1, MIP1α, MIP1βといったサイトカインが上昇しウイルスの増殖を抑え込む。逆に、この免疫反応が十分でないとうイルスの増殖を許して発症する。無症候性感染では、2~3週間血中にウイルスを認めるが、IgM, IgG の上昇と入れ替わるように消失する。IgM の上昇の方が若干早めで且 IgG よりもそのタイターは高い。

[設問] 自然宿主があるのか調べようと思う。何を調べるか？

虫：トコジラミ、カ

動物：コウモリ、トリ、ウシ、ブタ、イヌ、げっ歯類、サル
など

スーダン

1976年6月から11月にかけて、スーダン南部、ザイールとの国境付近に Nzara と Maridi という町がある。ここで出血熱（のちにエボラ出血熱と名付けられる）に 284 人が罹患するという大きなアウトブレイクが発生したのである

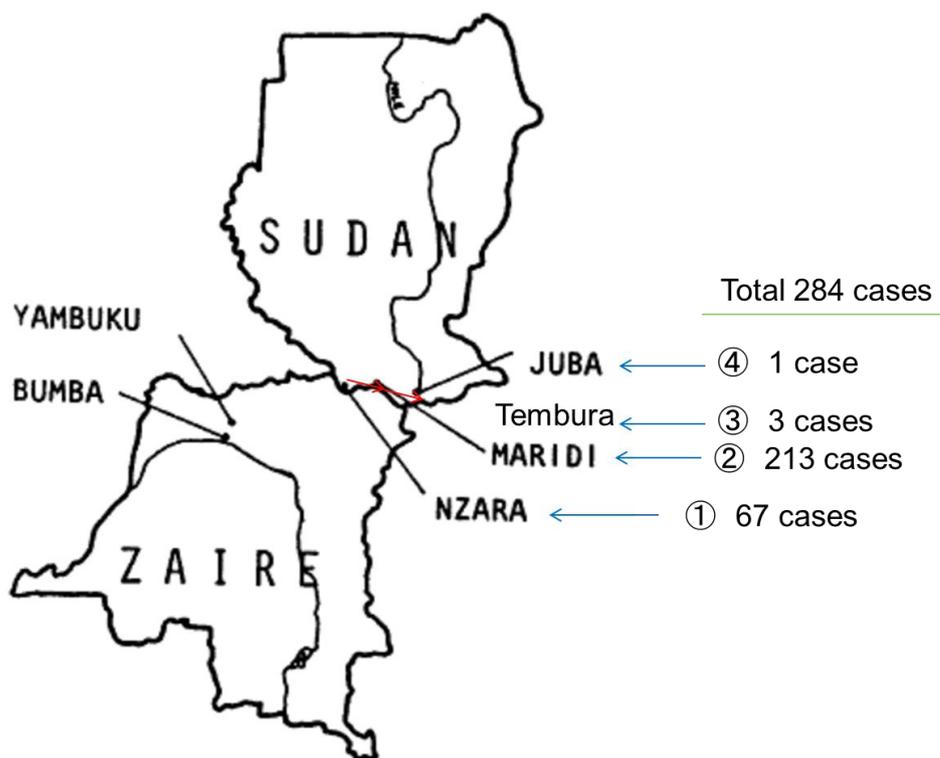


Fig. 1. Map of Sudan and Zaire showing main centres of infection (Scale, 1 cm = 450 km, approximately).

Nzara はジャングルに接する 16km 四方、人口 2 万人の小さな町である。2000 人は綿花産業に従事し、その半数は町の綿工場に勤務していた。1976 年 6 月 27 日、Nzara の町中心部傍にある綿工場の店員が高熱、頭痛、胸痛で発症。6 月 30 日、鼻咽腔から出血、下痢便にも血液が混ざるようになり、町の病院に入院するも 7 月 6 日に死亡。入院前、この患者は弟に看病されていたが、その弟も 7 月 13 日に兄と似た症状で発症した。しかし、2 週間後には回復している。最初の患者と一緒に綿工場働いている男性が 7 月 12 日に入院したが、14 日に死亡。間もなく、この男性の妻が発症し 7 月 19 日、自宅で死亡。2 人とも高熱と出血症状があったという話。三番目の患者も同じ綿工場働いている男性で、7 月 18 日頃具合が悪くなり、24 日に入院。27 日に死亡。3 人は同じ綿工場に勤務していたが、家は遠く、私生活の上では接触は無かった。

3 番目の患者はとても町の中心部に住み社会的であった。弟は、入院前兄を看病しており、

7月26日に発症。しかし、この弟はもう1人の弟と共に8月6日、Maridiに行っている。そこで病状が悪化し、8月7日、Maridiの病院に入院。同行した弟が看病する。この弟は8月18日にNzaraに帰るも具合が悪くなる。その間、3番目の患者と接触のあった4人が発症し死亡。2人は看護した女性、1人は綿工場の同僚、1人は入院先の看護師である。またこの4人も他に感染を広めた。8月19日、具合が悪くなった3番目の患者弟宅を看護師が訪問している。この弟と同じ家で暮らしていた男性が病気で死亡。同じ家で暮らしていた父親（商人）が8月21日に発症、Jubaまで車、Omduramanまで飛行機で治療を受けに行くが、8月30日に死亡。その商人の家族と会社社員も間もなく発症。彼らはさらに感染を広げた。看護師は8月24日に病気になり、結局Maridiの病院に入院するが9月3日に死亡。結局、この3番目の患者から48人が感染を受け発症し、うち27人が死亡した。この発症者たちは誰から誰に感染したかをほぼ言い当てることができていたが、問題となっている綿工場では病人と明らかな接触が無いにも関わらず発症するものも出始めた。そしてこの綿工場職員たちは自宅で感染を広めてしまった。しかし、Nzaraでのアウトブレイクは自然に収束したのだ。最後の患者は10月27日の発症である。

しかし、アウトブレイクは3番目の患者の弟によってNzaraから128km離れた人口1万5千人のMaridiに飛び火していた。この町にはNzaraとは違い、230人の医療スタッフを抱える基幹病院があった。8月7日、Maridiの病院に入院した弟は、友人、看護師、病院関係者2人にも感染させている。この4人がさらに院内の別の患者や見舞人などにも感染を広げ、瞬く間にMaridiの町全体に広がってしまった。結局病院で感染症が広まった形となり、9月末には大勢の病院スタッフを含む患者数を数えるに至ったのだ。10月初旬には、感染防護用の服を着用するようになったためか、終息に向かった。しかし、感染防護着が底をついた10月中旬から再び感染は増加傾向を示し、10月後半から11月にはかなりの患者数に上った。1回目のピークは病院スタッフが多かったが、2回目のピークでは病院スタッフというよりは、病院あるいは家で患者と接触のあった人々が中心であった。最終患者は11月20日発症。

Nzaraで病気になった女性は、この町から来たに160kmに位置するTemburaの実家に帰っていた。Nzaraの女性だけでなく、彼女を看病した3人の女性も出血熱に罹患し死亡している。しかし、クラスターで留まり、Temburaでは町全体に流行することは無かった。

Nzaraから1名、Maridiから3名の患者がJubaに搬送されている。9月末、この4人中3人が1200km北のKhartoumに運ばれ、そこで2人は死亡。付き添ったJubaの看護師が感染を起こしたが、それ以上Jubaで感染が広がることは無かった。

[設問] 1976年10月29日、WHOのメンバーはMaridiに到着した。あなたはメンバーの一員である。どのような調査を行うか？箇条書きにせよ。

1. 人から人への感染様式を把握し、感染の連鎖を断ち切る。
2. 感染源を直ちに同定し、対策を打ち立てる。
3. 可能性例も含めた患者宅を地図上にプロットし、患者の行動と接触歴を調査する。
4. 有効な治療法が無いので、回復した患者血清を保存する。
5. 患者と接触のあったもの、無かったもの含めて血清を採取する。
6. 人以外の病原体保有生物を探索する。
7. 調査チームならびに患者ケアにあたっている病院スタッフに防護着を届ける。

WHO調査チームが現地入りしたときには、Nzaraのアウトブレイクは大分落ち着いたところであったが、Maridiは恐怖のどん底にあった。まず病院は患者が逃げ出してしまい、もぬけの殻である。医療スタッフもほとんど残っていない。責任医師と154人の看護師中61人は病気となり、33人は既に死亡していた。病院清掃員や事務員の中からも8人が死亡。誰もが病院がアウトブレイクの元凶であることを知っていた。病気から回復した看護師は言う。感染は人から人で症状が強い患者に密に接触した場合に起きる。

[設問] スーダン人の協力を得ながら、まず行なうべきことは何か？

1. 現地関係者を集め、現状を説明させる。病気の症状と経過。感染経路など。患者隔離が最優先される点を指摘し賛同を得る。協力者を募り、どの範囲までカバーするか決める。
2. 病院では隔離病棟を作る。現在入院している出血熱患者だけでなく、これから町で調査を進めていくと多くの患者を発見できるはずなので、その患者も収容する十分な空きベッドを確保する。そこで患者ケアにあたる医療スタッフには防護服(使い捨てのガウン、手袋、マスク、帽子、呼吸器付フルフェース)などを配布し、使用法を説明する。
3. 町の患者を発見し、隔離すること。学校の先生や上級生からなる30人のサーベイランスチームが編成された。30人はパブリックヘルスに詳しいリーダーのもと6つのチームに分かれ、防護服を着て直ちに調査に赴いた。調査員が感染しないよう家の中には入らないよう指導された。患者が見つかるとう救急車がかけつけ、隔離病棟に入院するよう説得するのである。一部は入院を拒否。その場合、看護する人を友人か親戚1人に制限し、防護服を着るようアドバイスした(大概は断られるようだが)。
4. 出血熱に罹患しても死亡せずに回復した患者をみつけだし、血清を採取して保存する。
5. 患者と接触した人、しなかった人の血清を採取する。血中ウイルスが残存している可能

性があり、当面は使用しない。

6. 可能であれば病理解剖を行い、病態を理解する。
7. Nzara の綿工場を調査する：綿工場ではネズミと天井裏にはコウモリが住んでいた。綿工場は広いが、その一廓から 5 人の患者が発生している。しかし、この 5 人は工場以外接点が無い。血清調査を行なう。

サーベイランス強化と患者隔離が功を奏し、11月25日の Maridi 病院入院を最後に患者発生は止まった。

1979年の南スーダン流行において、5家庭で34人のエボラ出血熱がみられた。いずれも病院で感染した人が帰宅して家族に感染を広げるパターンである。一方同じ家族でも感染しなかった人も多い。下の表は患者と同じ家に暮らしながらも感染した29人としなかった103人を比較したケース・コントロール研究である。このデータからエボラ出血熱は空気感染、飛沫感染、接触感染（軽、看病などかなり濃厚）のどれで感染するだろうか？初期の段階で感染経路を把握することは効率的な対策を考えるうえで極めて重要である。

Table 2. Degree of exposure to cases of Ebola virus disease among 29 secondary cases and 103 asymptomatic persons in affected families in Sudan, 1979

Degree of case contact within family	Secondary cases	Asymptomatic family members
Provided nursing care	24	36
Physical contact but no history of nursing care	3	23
Entered same room but no physical contact	0	23
Never entered same room	0	21
Contact history unknown	2	0
Total	29	103

看病した場合には感染率は高いが、患者さんに触れる程度では感染率は必ずしも高くはない。そのため接触感染、特に看病をするなどかなり濃密な接触があつてはじめて感染する。一方、同じ部屋にいただけでは感染率はゼロであり、飛沫感染は考えにくい。空気感染では、患者さんと同じ部屋に居なくとも、患者さんが使用した部屋にあとから入るだけでも感染し得るが、それも無さそうである。よって看病など濃厚な接触によって感染する。

患者と同じ家に暮らしていたが発症しなかった家族 61 人の血清を調べたところ、特に患者に軽くでも触れた人 38 人中 12 人(32%)はエボラ・ウイルスに対して抗体陽性であった。一方、触れていない人では 23 人中 3 人(13%)であった。比較のため、患者の発生していない家庭で調べてみると、45 人中 8 人(18%)で陽性だった。このことからどのようなことが想定されるか？

不顕性感染が比較的多い。

患者に触れるだけであれば感染はするが発症しないことの方が多い。体内に入るウイルス量が多いと発症するし、少ないと発症せずに免疫を得ることができる。そのように考えるとウイルス量が非常に多いと致命的なのかもしれない。

人から人への感染の連鎖を調べたところ、7 回感染した場合があった。その際の死亡率を示す。最初の 4 回の感染においては致死率 89%であるが、5 回目以降は 38%であった。この事実をどう考察するか？3 つくらいの可能性を説明せよ。

Table 3. Case-fatality ratio in the outbreak of Ebola virus disease by generation of infection, Sudan, 1979.

	Generation of infection							Total
	1	2	3	4	5	6	7	
No. of cases	1	5	7	5	10	5	1	34
No. of deaths	1	4	6	5	5	1	0	22
Case-fatality ratio (%)	100	80	86	100	50	20	0	65

STATA で計算してみると、確かに有意差をもって連鎖 4 回目(致死率 89%)の方が、それ以降(致死率 38%)に比べ高い。

```
. csi 16 6 2 10
```

```

      |   Exposed   Unexposed   |   Total
-----+-----+-----
Cases |         16         6   |         22
Noncases |         2         10   |         12
-----+-----+-----
Total |         18         16   |         34
      |
Risk |   .8888889   .375   |   .6470588
      |

```

	Point estimate	[95% Conf. Interval]	
Risk difference	.5138889	.2357714	.7920064
Risk ratio	2.37037	1.233339	4.555647
Attr. frac. ex.	.578125	.1891927	.7804922
Attr. frac. pop	.4204545		

+-----+
chi2(1) = 9.80 Pr>chi2 = 0.0017

- ① 症状の重症度を決める要因として、入ったウイルス量が多いと重症化しやすいのではないだろうか？ウイルス量が少なければ、生ワクチンをするようなものなので、発症はしないが、血清抗体価陽性など免疫反応を得る。また、静脈注射などでは接触感染よりも高い確率で血液中にウイルスが侵入するので、不顕性感染にはなりにくいのではないだろうか？重症度は入ったウイルス量に影響を受けるとすると、流行初期、新しい感染症ということも判らずに看病した人は多くのウイルスを吸い込んで、あるいは飲み込んでしまい、発症して重症化し易かった。一方、流行後期、多くの人は患者と蜜に接触すると死ぬかもしれないという恐怖から、患者にはあまり近づかなかつたのではないだろうか？その結果、体内に取り込むウイルス量が少なく重症化しにくくなり、致死率も低下した。
- ② 感染を繰り返すうちにウイルスが変異し、人への毒性を弱めていった。しかし、そうだとするとギニアブタへの感染実験などでも確認されなくてはならないし、そのように短期間で死亡率が変化することはまずない。
- ③ アウトブレイクが進行するにつれ、軽症例も検知できるようになった。あるいは過去になればなるほど、記憶から遠のき、軽症例が思い出されないため、分母が小さくなり、その結果致死率が高くみえてしまっている。

Nzara, Maridi ではアウトブレイクになったが、Tembura , Juba では 3 人、1 人の患者で留まっている。このように特に感染がアウトブレイクに至るか否かの分かれ道は、まだ患者数が少ない初期の段階における偶然の影響が極めて大きい。確率感染症モデル pdf. を参照し、特定の 2 人が出会う確率が 0.02 の 100 人の集団に 1 人の患者が侵入した場合、アウトブレイクにならない確率はおよそどれくらいか？下図をもとに概算せよ。

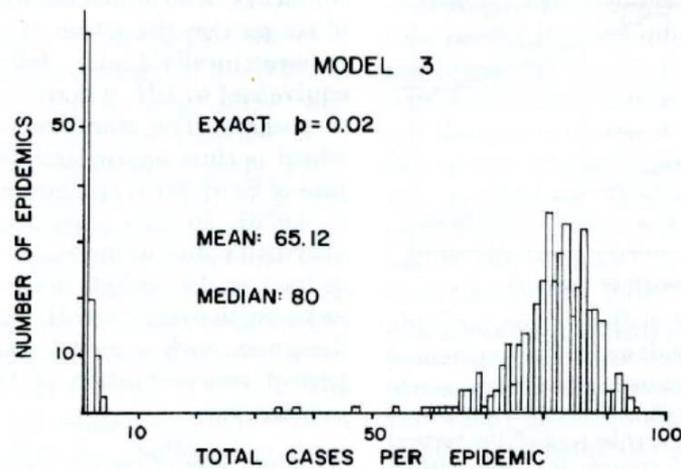


FIGURE 6. Frequency distributions of total epidemic size (total number of cases per epidemic) obtained in 500 simulations according to each of three different mechanical analogues of the Reed-Frost model. Each epidemic began with 100 initial susceptibles ($S_0 = 100$) and a single index case ($C_0 = 1$). The probability of contact between individuals in the population approximated 0.02 in each model.

500 回のシミュレーションのうち、およそ 100 回は患者発生が 5 人以下程度のクラスターに留まりアウトブレイクには至っていない。よって 5 分の 1 の割合でアウトブレイクには至らない。アウトブレイクに至った場合、およそ 80 人が感染する。

284 人が出血熱を発症し 151 人が死に至った (致死率 53%)。以下の表を参照しつつ、Nzara と Maridi のアウトブレイクを比較せよ。

Table 1. Mortality rate by month of onset

	July		August		September		October		November		Total	
	Cases	Deaths	Cases	Deaths	Cases	Deaths	Cases	Deaths	Cases	Deaths	Cases	Deaths
Nzara	8 ^a	4	21	14 67%	34	12 35%	4	1	0	0	67	31 46%
Maridi	0	0	9	3	104	53 51%	80	52 65%	20	8 40%	213	116 54%
Total	8	4	30	17 57%	138	65 47%	84	53 63%	20	8 40%	280	147 ^b 53%

^a Includes 1 fatal case with onset during the last week of June.

^b Does not include 4 fatal cases — 3 from Tembura and 1 from Juba.

- ① 2 つの町の間で死亡率に差はないか?
- ② 感染が拡大するスピードはどうか?

Table 2. Sources of infection

Location	Total no. of cases	Source of infection ^a		
		Hospitals	Homes	Unknown
Nzara	67	2 (3%)	51 (76%)	14 (21%)
Maridi	203 ^b	93 (46%)	105 (52%)	5 (2%)
Other	4	1	3	0
Total	274	96 (35%)	160 (58%)	18 (7%)

^a Numbers of cases (percentage of total from same location).

^b 10 cases not investigated (total no. of cases = 213)

- ③ それぞれの町の感染源、感染拡大の場はどこであったか?
- ④ Nzara では院内感染は少なく、Maridi では多い。何故だと思うか?

④ 死亡率は Nzara で 46%、Maridi で 54% で差はない。

.csi 31 116 36 97

	Exposed	Unexposed	Total
Cases	31	116	147
Noncases	36	97	133
Total	67	213	280
Risk	.4626866	.5446009	.525

	Point estimate	[95% Conf. Interval]	
Risk difference	-.0819144	-.2187605	.0549317
Risk ratio	.8495883	.6384115	1.130619
Prev. frac. ex.	.1504117	-.1306191	.3615885
Prev. frac. pop	.0359914		

+-----+
chi2(1) = 1.37 Pr>chi2 = 0.2416

- ⑤ 患者数の増加速度は、Nzara に比べ Maridi で急である。それぞれの人口を 2,000 人、15,000 人としたとき、患者発症率は 3.4/1,000, 14.2/1,000 と 4 倍以上の開きがあった。
- ⑥ Nzara では綿工場が感染源（表中 unknown 14 例中 9 例）であり、そこで感染した患者を家で看病した人に感染が拡大してアウトブレイクにつながった。一方、Maridi では病院が感染源であり、かつ感染拡大源であった。入院する前の患者は家で感染者を拡大させた。病院では医療スタッフが患者から感染し、自分が患者になり、さらに患者数を拡大してしまった。
- ⑦ Nzara の病院は比較的小さく、患者の 4 人に 1 人しか入院せず、また在院期間も 1 日程度と短かった。おそらく一晩応急的に点滴をする程度で翌日には家に帰されてしまったのであろう。一方、Maridi の病院は大きく、この町で発生した患者の 75% が入院し、しかも在院日数は 2 週間であった。一旦入院すると治癒するか、死亡するまで入院したのだらう。

感染様式はどうか？以下の箇条書きおよび表から推測せよ。

1. 同じ屋根の下で暮らす子供は患者には触れる機会が少なく、ほとんど感染しない。
2. 学校や集会の際、感染が広がったというエピソードは無い。

Table 3. Attack rate in household contacts sleeping in the same room as an infected case Maridi

Risk factor	No. of contacts at risk	No. of contacts subsequently acquiring Ebola haemorrhagic fever	Attack rate (%)
Touching patient	23	5	23
Nursing patient	48	39	81

1や2より空気感染、飛沫感染ではなさそう。

表より、ただ患者に触れるだけでは必ずしも感染しない。患者を看病するなど、かなり濃密な接触が数日間続くと感染率が高くなる。

48人中39人は看護師であった。その結果、病院がホットスポットとなっている。Maridiの病院では72人の医療スタッフが感染し、41人が死亡した。クライシスと認識される前はほぼ全ての病棟に出血熱の患者が分散していた。そのため患者数が多かった時期は病院内は混乱を極めた。

家族内でどれくらいの感染率があるかを調べるため、38人の患者に対して同じ家で暮らす232人の家族の中から30人(13%)が発症している。さらに3次、4次感染の率は14%、9%でおおよそ12%が2次感染率で、さほど高くない印象である。

看病している人が感染しているため、潜伏期間を決めるのは難しい。看病中いつ感染したかわからないためである。そこで患者と接触が短いにもかかわらず感染し発症した11例を同定し、潜伏期間は7~14日であると判断された。

ザイールのアウトブレイクはスーダンからの飛び火だろうか？ 以下のエピソードについてどう思うか？

Nzara のトラック運転手が友人 2 人の手を借り、患者を病院に搬送。友人 2 人は 8 月 1 日と 3 日にそれぞれ発症し、10 日後に死亡。トラック運転手は友人のケアにあたったが、4 日後ザイール、ブンバに到着。しかし、このトラック運転手は発症していない。

無症候性のものが感染を広げることが無いとすれば（経緯をみると患者との接触が重要）、このエピソードでザイールに広がったわけではなさそう。結局、調査では決定的なリンクを発見できていない。

エボラ出血熱に罹患したが回復した患者の血清抗体価を調べた。

Table 5. Results of IFA tests on convalescent patients' sera

Patients	No. of survivors	No. tested	No. positive
Hospital staff			
Medical assistant	1	1	1
Nurses and midwives	9	8	7
Student nurses	17	14	11
Cleaners	4	4	3
Miscellaneous staff	4	3	3
Total	35	30	25
Non-hospital staff	69	18	17
Overall total	104	48	42

下の図は病院スタッフで発症しなかった人たちの抗体価検査結果である。

Table 6. Results of IFA tests on sera from Maridi Hospital staff contacts.

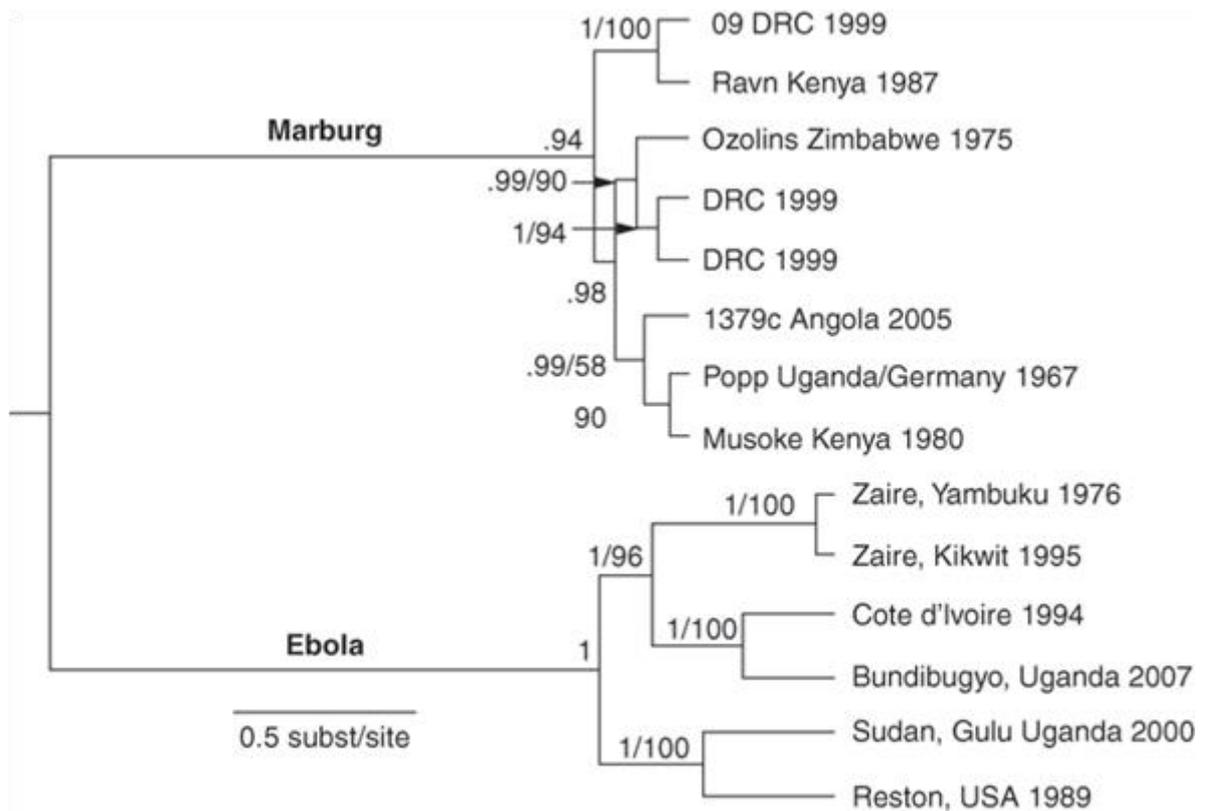
Healthy contacts	Number bled	Number positive
Doctors	3	0
Nursing staff (including tutors, midwives, theatre staff)	35	4
Drivers	5	0
Cleaners	11	1
Toilet cleaner	1	1
Water carrier	1	1
Laboratory assistant	1	0
Messengers	3	0
Gardeners/carpenters	4	0
Total	64	7

どう評価するか？

罹患した人では抗体陽性率は高い（80%以上）。罹患していない人でも、10%程度抗体が陽性になっており、無症候性感染も一部あると推測できる。

ザイールにおけるエボラ出血熱による死亡率は 90%だったのに対して、スーダンのそれは 55%~65%であった。この死亡率の違いは何から来るものだろうか？その仮説を証明するためにはどうするか？

ベロ細胞などを用いてウイルス培養のし易さ、マウスやモルモットに投与した際の致死性ウイルス量の差などで評価する(JID 1983;147: 264-7)。1970年代は十分ではなかったが、現代であればゲノム解析を行う。下図のようにエボラ・ウイルスは同じ出血熱を起こすマーブルグ・ウイルスと近縁。エボラ・ウイルスも 5 種類 (Zaire, Sudan, Cote d'Ivoire, Bundibugyo, Reston) に分けることができる。死亡率や感染力の点で異なるのは、遺伝子の違いからくるものであることが理解できる。



Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J:
Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition: www.accessmedicine.com
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

タンダラ

ヤンブクから西に 300km ほどあるところにタンダラという村がある。1977 年 6 月、9 歳の少女が 3 日前からの発熱、腹痛、吐血で教会の病院に入院した。1976 年ザイールのヤンブクとスーダン南部で合わせてエボラ出血熱による死者 430 人以上を出したばかりである。少女は病院から 20km 離れた Bonduni という村に家族と共に住んでいた。少女は村から出ていないし、家族も最近誰も具合が悪くなっていない。入院時 41℃の高熱と、腹痛、肝腫が認められた。出血熱の診断で直ちに隔離された。便など全ての排泄物は焼却され、針やピストンは煮沸消毒された。鼻血と下血があり、入院翌日には意識を失い死亡した。血液は CDC に送られ、エボラ・ウイルスが原因であることが確認された。この少女の家族は誰もエボラ出血熱に対する抗体を持っていなかった。

エボラ出血熱は、この少女のように散発的に入院例があるのだろうか？また 1976 年 6 月の Nzara のケースが最初と考えられているが、それ以前からあったのではないだろうか？そのことを知るためには、何を調査すべきか？

病院のカルテで過去にさかのぼる。

1977 年 11 月、タンダラから南に 30km にあるボワビリの 12 歳少女が発熱性出血で死亡。この少女の家を訪ねると、6 歳の妹も 7 日続く高熱と頭痛、腹痛、嘔吐、結膜炎の病気に罹患していたという。他の家族は病気にはなっていない。6 歳妹の血清はエボラ・ウイルスに対する抗体陽性。他の家族は皆陰性だった。

1977 年 2 月、病院スタッフ 51 人の血清を調べたところ、1 人の医師においてエボラ・ウイルスに対する抗体が検知された。この医師は 1972 年 5 月、黄熱病と診断された出血熱患者の剖検をしたという。12 日後、41 度の高熱、頭痛、咽頭痛、背部痛、筋肉痛で発症。その後嘔吐、軽度の下痢、結膜炎を伴ったが回復。出血症状はなかったが、解熱するまで 6 日を要し、18kg も体重がおちた。

タンダラ周辺 40km の村々の住人、1,096 人の血清を採取した。誰もエボラ出血熱の症状に合致する熱性疾患に罹患した既往は無かったが、79 人 (7%) はエボラ・ウイルスに対する抗体を持っていた。

1970年代のあとザイールで発生した致死率の高いエボラ出血熱は20年近く形を潜めていた。1994年ガボンで44人が罹患し28人が死亡するアウトブレイクがあり、続いて1995年、コンゴ民主共和国（旧ザイール）では315人が発症し、その81%が死亡する事態に発展した。1976年ヤンブクのアウトブレイク同様、病院が流行源となり、医師の31%、看護師の10%が罹患した(JID_serology 参照)。しかし、看病の際感染防護、健康教育、患者の早期発見早期隔離により半年で収束した(JID_1999_Congo1995.pdf 参照)。

その際、インタビューにより患者家族への感染リスクを解析したものである。今までも同様の調査は成されているが、今回はより詳細な分析となっている。患者に直接接触れる、患者の体液に触れることは明らかなリスクであったので、この2因子で補正してある。下の表からどのようなことがいえるだろうか？箇条書きにせよ。

Table 2. Risks of household transmission of Ebola hemorrhagic fever (EHF) among 173 household contacts of 27 EHF patients, after adjusting for direct physical contact during illness and contact with the patient's body fluids.

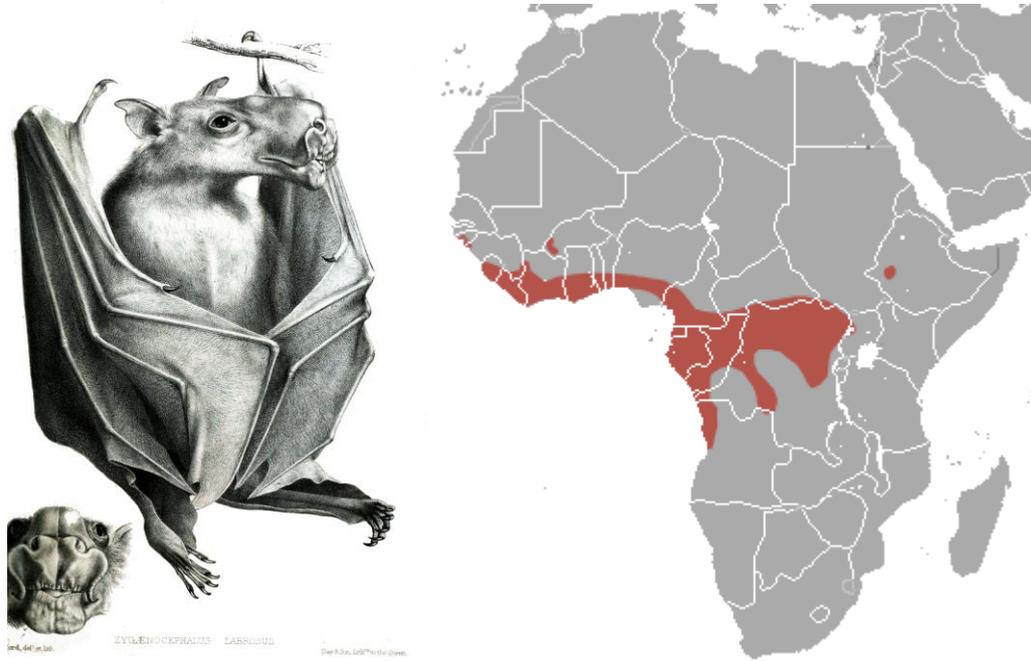
Risk factor	Adjusted RR	95% CI	P
Female sex	1.0	0.5–2.1	NS
Spouse of index case	1.3	0.7–2.5	NS
Age > 18 years	3.6	1.3–10.1	.02
Exposures during incubation period			
Conversation	0.7	0.2–3.0	NS
Sharing a bed	1.4	0.8–2.4	NS
Touching	0.8	0.4–1.8	NS
Exposures during early illness			
Sharing a meal	1.2	0.5–2.7	NS
Conversation	0.7	0.3–2.0	NS
Sharing a bed	1.3	0.7–2.5	NS
Exposures during late illness			
Sharing a meal	2.2	1.2–4.0	.009
Conversation	3.9	1.2–12.2	.02
Sharing a bed	2.2	1.2–4.2	.009
Exposure to cadaver			
Viewed	1.6	0.5–4.9	NS
Touched	2.1	1.1–4.2	.03

NOTE. RR = prevalence rate ratio; 95% CI = 95% confidence interval; NS = not significant ($P > .2$). Risk factors are not mutually exclusive (e.g., household member might have had no conversation with case-patient during incubation period but had conversation during late illness).

1. 成人の方が罹患しやすい。
2. 潜伏期間の感染者に触れても発症するリスクは上昇しない。
3. 入院前の患者に触れても発症するリスクは上昇しない。しかし、28人中4人は入院前しか患者に接触していないのに感染している。このことは解析人数が少ないため、統計学的に有意差が無いからといって、リスクでないとは言い切れない。
4. 一方入院中の患者と食事を共にする、会話をする、ベッドを共にすることは明らかなリスクである。
5. 死体に触れることもリスクである。この地では死体に触れる風習があった。

オオコウモリがエボラ・ウイルスの自然宿主とする論文が発表された。Nature_Fruitbat.pdf
参照。

Hypsignathus monstrosus (ハンマーヘッド・コウモリ)



Epomops franqueti (肩飾りコウモリ)



Myonycteris torquata (無色コウモリ)

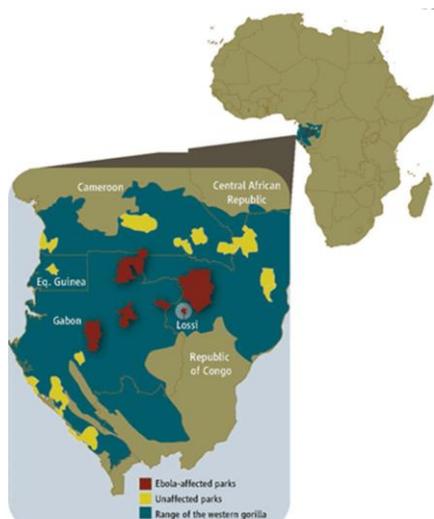


ウイルス学的検査をしたところ、PCR でエボラ・ウイルスを検知できたコウモリの抗体は陰性で、逆にエボラ・ウイルス抗体陽性のコウモリでウイルスを検知できたものはいない。乾季の調査ではウイルスが検知されることが多く、雨季では抗体が検知されることが多かった。このことよりエボラ出血熱のアウトブレイクは雨季と乾季どちらにはじまりやすいと思うか？

乾季

一方ガボンのアウトブレイクは2003年まで尾を引き、エボラ患者が発熱しているにも関わらず南アメリカに旅行したものがいた。医師の診療サポートに就いた看護師が感染して死亡したが、2000年から2001年にかけて、ウガンダでアウトブレイクがあり、425人の発症者中224人（53%）が死に至った。これはスーダン・エボラであり、他のアウトブレイクよりは若干致死率が低かった。さらに2001年から2005年にかけてガボンの北東とコンゴ共和国の国境付近で5つのザイル・エボラのアウトブレイクが5回あった。

時期を同じくしてガボンのゴリラが死亡しはじめた。スペインでガボンのゴリラについて研究していた調査チームがこれに気づき、死亡したゴリラからエボラ・ウイルスを検知した(Science_Gorillas.pdf)。北から南にかけてアウトブレイクが群から群に移動していった。隣の群に感染が飛び火するまで平均12日。研究チームは感染拡大のパターンから、多くのゴリラがコウモリから感染したというよりは、ゴリラから他のゴリラの群に感染が拡大したと考察している。そして、ひどい地区では98%のゴリラが死亡したと報告している。そのことから2,700km²のLossi地区では5000頭のゴリラが死亡したと推測された。



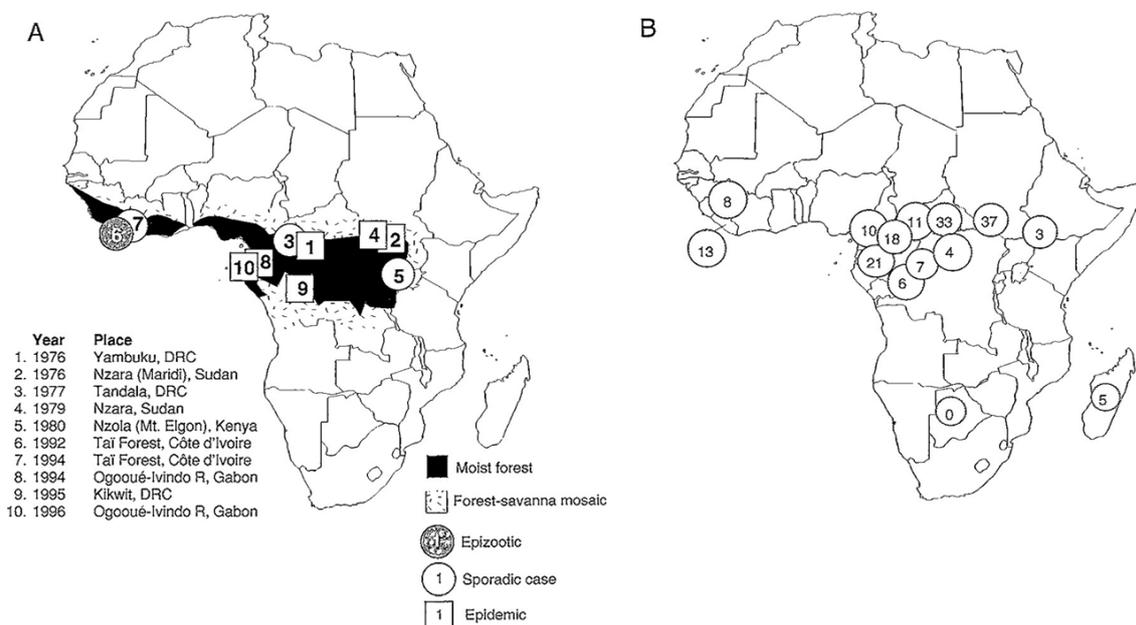
仮にエボラ・ウイルスは1970年代の出血熱アウトブレイクが多発するようになる以前からコウモリを宿主として存在していたとしよう。何故今になって、ヒトおよびゴリラにおいてエボラ出血熱のアウトブレイクがみられるようになったと思うか？

森林を伐採し、人が入植することによってコウモリが農園の作物を食べるようになった。ジャングルの面積減少は地球温暖化による気候変動の影響もあるかもしれない。あるいは

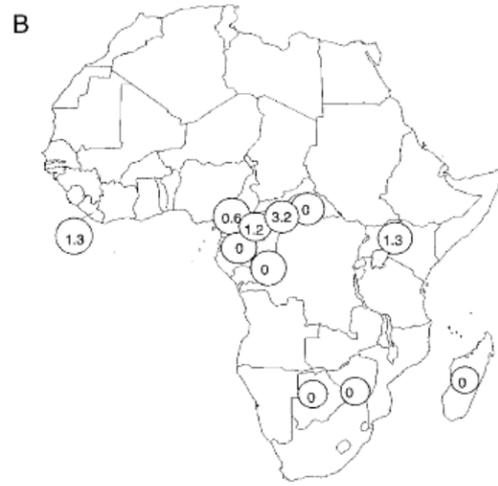
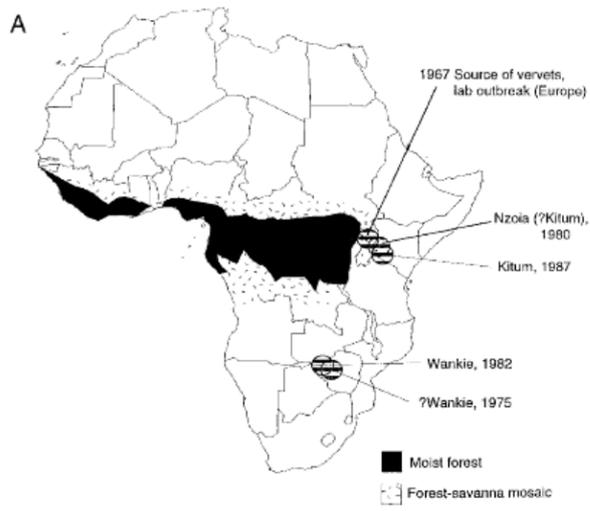
ジャングルの面積が小さくなることによってコウモリが食べ物を求めてジャングルとサバンの境界領域にまで出没するようになり、ヒトとコウモリ、あるいはゴリラとコウモリが遭遇する機会が増えた。ヒトの場合には、道路が整備され遠くから病院に医療を求めてヒトがやってくるなど、感染者と非感染者とが接触する機会が増え、アウトブレイクの機会が増えたこともあるであろう。

2007年ウガンダのブンディギョウで出血熱のアウトブレイクがあり、新しいエボラ・ウイルスが発見された(PloS pathology 2008; ee1000212)。また1994年に獣医学者がコートジヴォアールのタイという森林地帯で死んだ珍バンジーを解剖した後出血熱を発症した(Lancet 1995; 345: 1271-5)。しかし、ブンディギョウとコートジヴォアールでみつかったエボラ・ウイルスはその後ザイールやスーダン・エボラのように再興していない。

1976年にエボラ・ウイルスが発見されて以来アウトブレイクがみられているが、主にはアフリカ中央部のジャングル付近である。1999年の論文ではあるがJID_ecology.pdfを参照。下図Aはアウトブレイク勃発地域、Bはエボラ・ウイルスに対する抗体保有率を示している。いずれも西～中央アフリカだ。



下図はマールブルグ出血熱の発生地域(A)と抗体保有率(B)である。エボラ出血熱と類似したパターンを見て取れる。



1995年コンゴ民主共和国でアウトブレイクがあったとき、その中心地だったキクウィット（首都キンサシャから500 km近く東にあり、人口20万の都市）とその周辺の住民のエボラ出血熱に対する血清抗体価を調査した。以下のデータをどう分析するか？所見を箇条書きにせよ。JID_IgG 参照

Table 3. Prevalence of Ebola IgG antibodies in village survey, by demographics, Democratic Republic of the Congo, 1995.

Characteristic	All participants		Males		Females	
	Total	Positive (%)	Total	Positive (%)	Total	Positive (%)
Age group, years						
0-9	11	0	7	0	4	0
10-19	14	1 (7.1)	12	1 (8.3)	2	0
20-29	15	2 (13.3)	6	1 (16.7)	9	1 (11.1)
30-39	35	3 (8.6)	19	2 (10.5)	16	1 (6.3)
40-49	30	4 (13.3)	19	2 (8.9)	11	2 (18.1)
≥50	56	5 (8.9)	35	3 (8.6)	21	2 (9.5)
Primary occupation						
Farmer	103	11 (10.7)	55	6 (10.9)	48	5 (10.4)
Other	58	4 (6.9)	43	3 (7.0)	15	1 (6.7)
Time spent in forest during wet season						
<20 hours/week	108	10 (9.2)	74	6 (8.1)	34	4 (11.7)
≥20 hours/week	53	5 (9.4)	24	3 (12.5)	29	2 (6.9)
Time spent in forest during dry season						
<20 hours/week	88	6 (6.8)	68	6 (8.8)	20	0
≥20 hours/week	73	9 (12.3)	30	3 (10.0)	43	6 (14.0)
Total	161	15 (9.3)	98	9 (9.2)	63	6 (9.5)

1. 抗体陽性者は10歳未満の小児にはいない。
2. 農夫に多い。
3. 雨季にジャングルに長時間入ってもリスクとはならない。
4. 乾季にジャングルに長時間入るとリスクになる。

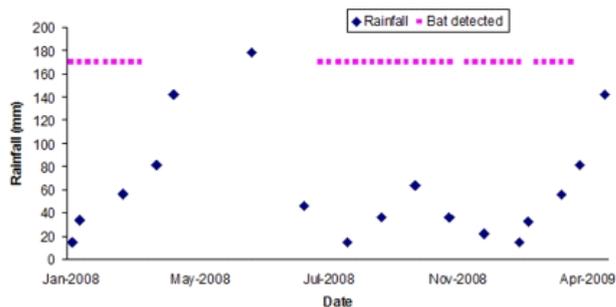
乾季にジャングル内で遭遇する生き物が自然宿主の可能性はある。

麦わら色オオコオモリは写真にあるように熱帯雨林の木を根城とし、10万～100万匹で群を成して移動する。時にジャングルと人間居住地域の接点でも見られる。夜間ジャングルや農園の樹皮や草花、フルーツを食べる。



http://en.wikipedia.org/wiki/Straw-coloured_Fruit_Bat

ヘイマン博士らはガーナの複数の町で麦わら色オオコオモリ (*Eidolon helvum*) を調査した。PLoS_fruitbat_Heyman.pdf 参照その結果、アクラという町で捕獲した141匹中1匹においてエボラ・ウイルスに対する抗体が陽性であることを確認した。このコウモリに発信器をつけて、その動態を13か月モニターできた。



- ① ピンクのドットはコウモリを検知できた日であり、紺色のドットは雨季である。先のデータとも合わせて上図からどのようなことが想像されるか？
- ② 下図は麦わら色オオコオモリの生息場所である。エボラ出血熱アウトブレイクがみられる地域と比較してどうか？



- ① オオコウモリがエボラ出血熱の自然宿主(感染しても症状を示さない)であったとして、雨季、ジャングル内ではフルーツが豊かなので、その中で暮らす。一方乾季にはフルーツが減少するので、人々が暮らす地域に出没するようになる。そして夜間農園などの作物を食べる。エボラ・ウイルスに感染したオオコウモリは1%にも満たない可能性があるが、数十万匹で群を成すことを考えると1000匹くらいは感染コウモリがいる計算になる。これが、人の暮らすエリアに夜間飛来し、糞尿を残していくかもしれない。たまたまこれを吸い込んでしまう、あるいはコウモリがかじったフルーツを食べるなどすると感染する可能性がでてくる。さらに一部の地域ではコウモリを食べる風習もある。
- ② 過去エボラ出血熱のアウトブレイクがあった南スーダン、ザイール、ウガンダ、ガボンを変わらぬオオコウモリの生息地は含んでいる。逆に、生息地ではエボラ出血熱のアウトブレイクが発生し得ると考えるべきだろう。

コロラド

2008年1月9日、感染症専門医からコロラド公衆衛生局にウガンダから帰国した女性が不明熱で入院しているとの連絡があった。彼女は、ウガンダの2週間サファリ・ツアーでキャンプ、いかだの川下り、地元の村を訪問、野生動物の観察などをして1月1日アメリカに帰国している。その間マラリア予防薬は服用していた。1月4日、ひどい頭痛、悪寒、吐き気、嘔吐、下痢が出現したが、旅行に持っていったシプロキサンの抗生剤を内服してしのいでいた。ところが、発疹がでてきたため1月6日と7日、外来を受診し採血検査を受け、鎮吐剤を処方された。白血球は900/ μ Lと極端に低かった。1月8日、下痢が続き、腹痛、倦怠感、混迷などの症状があり、開業医のもとを受診。顔色不良、倦怠感、腸雑音の低下以外、所見で目立つものはなかった。1月8日の血液検査では、AST: 9,660U/L, ALT] 4,823U/Lで肝炎、とCr: 2.3mg/dLの腎不全を示していた。この女性は地域病院に入院となる。

入院時、体温35.7度で熱は無く、点滴とレプトスピラを考慮してドキシサイクリンという抗生剤が使われた。その後、汎血球減少症、凝固異常、筋炎、腱炎、脳症など様々な合併症を併発した。入院中、レプトスピラ、ウイルス性肝炎、マラリア、アルボウイルス感染症、住血吸虫症、リケッチャ、マーブルグやエボラを含む出血熱の抗体価などを調べたがいずれも陰性であった。マーブルグやエボラ・ウイルス同定検査、抗原検査も1月14日に施行しているが陰性。回復期血清として1月14日（発症後10日）のものがCDCに送られたがマーブルグ・ウイルスや抗体価の上昇は認められなかった。患者は1月19日に退院。その後も腹痛、倦怠感、などが続いたが、慢性肝炎や慢性腎疾患になったというわけでもなかった。退院後1度貧血に対して輸血を受けている。

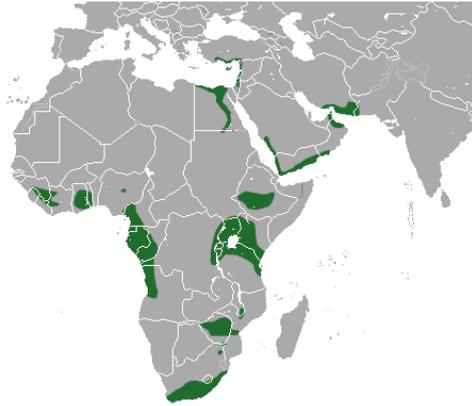
6か月後の2008年7月、その患者は再度検査をしてほしいと申し出た。理由は、オランダ人観光客が、自分が訪れたのと同じウガンダのコウモリが多く生息するクイーン・エリザベス国立公園フィトン洞窟に行き、その後マーブルグ出血熱を発症し死亡したのだ。この女性も2007年12月25日にこの洞窟を訪れている。後のインタビューで彼女と夫はその洞窟の中に15~20分程度滞在し、その際、コウモリが彼らの頭上を過ぎ去ったのを思い出した。さらに彼女は洞窟の中を上っていく際、岩の上に堆積したコウモリの糞に手をついてしまった。さらに、その後中のあまりにもひどいにおいだったので反射的に糞に触れた手で鼻と口を覆ってしまったのである。その10日後に発症。今回の採血検査ではマーブルグ出血熱に対する抗体が陽性であり、前回入院時の保存血液を前回検査より感度のよいRT-PCR法で調べたところマーブルグ・ウイルスのRNAを検知した。彼女の夫や入院中の医療スタッフ、同室の入院患者など、彼女の体や体液に触れた人やの周辺にマーブルグ出

血熱を思わせる症状を示したものはおらず、また同じツアーに参加した他の 8 人中調査可能であった 6 人では、抗体価の上昇したものはなかった。さらに調査範囲を拡大し、この洞窟にツアーを組んでいる旅行会社を同定し、ツアーに参加した人を割り出し、質問紙を送ったり、e-mail でやり取りをしたり、血清検査の申し出をしたりしたが、だれも感染した人はいなさそうであった。

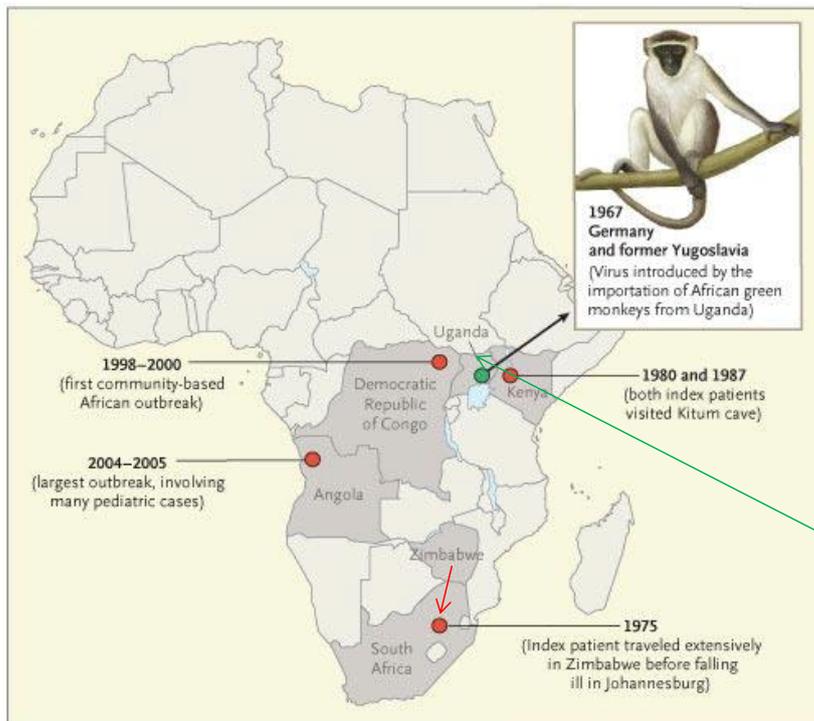
このエピソードで医療機関側の問題点を指摘せよ。

1. 熱帯地域から帰国した人の不明熱でかつ症状が重いので、診断がつかないのであれば尚更十分な感染防護策を講ずるべき。また患者と接触したスタッフ、家族などの接触歴調査を行い、発熱した場合の隔離対応方針を事前に決めておくべき。
2. ウイルス検査は感度のよいもので何度か行うべき。
3. 抗体はだいぶ遅れて上昇する可能性もあるため、退院後もチェックするべき。
4. アフリカ・ツアー会社に問い合わせ、具体的にどこにいったか、ツアー客の中で同じような症状をもつ人がいないか調べる。

この洞窟のコウモリはエジプトオオコウモリ (*Rousettus aegyptiacus*) で、アフリカの広い地域に生息する。エボラ・ウイルスの宿主であるオオコウモリはジャングルの木を根城にするのに対して、エジプトオオコウモリはジャングルの木にも住むが、洞窟や鉱山の穴に住む傾向にある。夜ジャングルのフルーツを食べに飛び立つが、夜明け前に洞窟に戻ってくる。だとすると、マールブルグ出血熱はどのような人がリスクとなりえるだろうか？



また今までのマールブルグ出血熱のアウトブレイクのあった場所とエジプトオオコウモリの生息場所は一致するだろうか？



アメリカ人
オランダ人
旅行者(計2名)

洞窟をみる観光客、鉱山で働く人など
よく一致する。

オランダ Marburg.pdf 参照

2008年7月5日、オランダの病院に41歳女性が3日前からの39度台の高熱と悪寒ということで開業医から紹介され入院となる。この女性は6月5日から28日、ウガンダ観光ツアーに参加したとのこと。他の3人の患者がいる大部屋に入院。血液塗抹を施行しマラリアは否定的。血液培養など一般細菌検査を提出したあとセフェム系抗生剤を開始。急に肝不全に陥り、出血熱の疑いもでてきたため、7月7日、ライデン大学病院の陰圧個室に転院となる。入院後、発疹、結膜炎、下痢、肝不全、腎不全が顕著になり、最終的には出血症状もでてきた。ウイルス検査のため検体はオランダ国立研究所とドイツのハンブルグにあるバーンハード熱帯医学研究所に送られた。7月10日、マーブルグ・ウイルスが原因であることがRT-PCR法とシーケンス法にて判明する。7月11日、患者は脳浮腫のため死亡。

患者は7人のオランダ人と2人のガイドからなるグループ・ツアーに参加。患者を含む3人のツアーリストと1人のガイドが6月19日にフィトン洞窟に入っている。患者と共に入ったツアーリストの1人は「コウモリが観光客の方に向かって飛んできたわ。。。下にはたくさんの糞が落ちていたし。。。」と述懐している。彼女が撮影した写真をみせてもらったところ、エジプトオオコウモリが写っていた。7月23日、ツアーは野生のゴリラの5m くらいの場所に接近。またピグミン族の暮らす村を訪ねた。その際、病気で寝ている老女を見たという。

- ① この患者はどこで感染したと予想する？
- ② あなたはライデン大学附属病院の感染症専門医である。7月8日にオランダはどのような対応をしたと思うか？ 列挙せよ。
- ③ 7月10日、マーブルグ・ウイルスが原因であることが判明した段階で行うべき対応は？
- ④ どのような人をどのくらいの期間、何をパラメータにモニターするのが適切か？ 対象をハイリスクとローリスクに分けるとしたらどうなるか？ この対象者の採血は必要か？ 採血するとしたらいつ頃が適切か？
- ⑤ 今後このようなことは発生し得ると思うか？

① 洞窟

②

1. オランダの保健所ならびに厚生省に報告。
2. 国は臨床医、微生物学者、ウイルス学者、公衆衛生専門家、国危機管理部門の担当官、報道官からなるアウトブレイク対応チームを発足。
3. チームはほぼ連日電話会議を招集。1) 患者が入院した（している）2つの病院のリスク評価。地域のリスク評価。2) 接触の程度をクラス分けする。3) 接触者経過観察のためのガイドライン作成。4) 医療関係者ならびにメディアへの情報提供。5) 危機対応進展のモニター。

③ 記者会見で現状と感染の広がりを食い止めるための対策について説明

International Health Regulation に基づき WHO に事態を知らせる。WHO は Early Warning and Response System と ProMED を介して各国に周知。

- ④ アフリカでのアウトブレイクの疫学調査では重症化してから感染性が強まるが、広めにとって発熱した7月2日から死亡日まで患者と接触した人を対象にモニターする。潜伏期間は長めにとって21日とした。つまり接触してから21日間、体温測定を課すことと、海外など遠方への出張を控えるよう要請。接触者をハイリスクとローリスクに分ける。前者は患者が最初に入院した病院で同室だった患者3人や何も防護措置をせずに患者に触れたり採血をする、検体を扱うなどした病院スタッフ。後者は、防護措置をしながら患者と接触した医療スタッフ。発症前ではあるが、ツアーに参加した人、発症から入院までの間患者のそばにいた人（体液には接触していない）、最初に検体を検査したバイオセーフティ・レベル3の研究所職員。

- その結果、64人がハイリスク（1日2回検温）、66人がローリスク（1日1回検温）、合計130人が検温の対象となった。38.0度以上であれば、保健所に連絡する。
- 8月1日にモニターを終了したが、誰も発熱したものはいなかった。
- 抗体が上昇するのは少なくとも1か月以上はかかり、かつ長期に上昇しっぱなしのため、半年後くらいに同意の得られた人から採血。しかし全例で陰性であった。

- ⑤ 最近アフリカのジャングルも含め世界各地への旅行者が増えている。よって、日本でも同じような事態が発生しないとは限らない。

マーブルグ・ウイルスは1967年にドイツのマーブルグとフランクフルトの研究所およびユーゴスラビアのベルグラードで出血熱アウトブレイクがあったのが発見の発端であった。合計31人が発病し7人が死亡したが、その内訳は、研究所の研究者、医療関係者、そして患者家族達であった。研究者は、アフリカのウガンダから輸入したミドリザル組織を使ってポリオワクチンを精製しており、その最中に感染してしまったのである。

1975年2月15日、ヒッチハイクでローデシアからカリバ・ダム、ビクトリア滝などを回る旅をしていた20歳のオーストラリア人がヨハネスブルグの病院に入院した。彼は4日前から具合が悪く、最初倦怠感、悪寒、おびただしい量の汗をかくようになる。2日後、前頭部痛、吐き気、嘔吐がはじまり、入院日には腰から臀部にかけての筋肉痛と目の痛みがみられるようになっていた。

入院時体温39度、脈拍100/分、呼吸数24/分、血圧120/70mmHg。結膜充血、咽頭発赤あり。右脇腹に痛みを伴う紅斑あり。赤痢の診断のもとペニシリン系抗生剤が投与された。翌朝、重度の下痢、やがて吐血、下血に変わり、腎不全およびDICを合併し、入院4日目に死亡した。病理解剖をして、ラッサ熱が疑わしいということになる。そのため、一緒に旅をしていた女性が発症した際はきちんとした感染防護対策がとられた。また、最初の患者と接触した35人の医師と看護師は病院内に隔離された。また、軽い接触の人々は、隔離をせずに観察だけにとどめた。

19歳女性が最初の患者とともにずっと一緒に旅をしていた。彼女は最初の患者が死亡してから2日目の2月20日に倦怠感、頭痛、背部痛で発症し、22日に入院となる。40度の高熱があり、やがて下痢などの消化器症状も加わった。しかし8日目頃から解熱傾向を示し、26日目に退院となる。同じく最初の患者をケアした20歳の看護師も発症したが、およそ10日で回復している。

最初の患者が死亡した2月18日、入院1日目の血液、咽頭ぬぐい液と病理解剖時の各臓器がヨハネスブルグのポリオ研究所に送られた。2月20日、肝臓組織において斑状壊死を認め、その博士がアメリカCDCに電話連絡し、直ちに検体を搬送することになった。3月3日、ヨハネスブルグでサル腎臓細胞にまいてあった培養液中に電子顕微鏡でウイルスらしきものが確認された。3月4日、CDCは蛍光染色によりラッサ熱でないことを確認。翌日、ペロ細胞にまいた検体の電子顕微鏡写真よりマーブルグ・ウイルスの可能性が浮上した。その間、2人の感染者の容体もよくなり、検体が採取される。3人ともマーブルグ・ウイルスに感染していたことが判明した。その後、最初の患者では発症早期でも後期でも血中にウイルスが検知されたが、回復した2人では発症早期、ウイルスが検知されたものの回復期では抗体のみが血液から検知された。

3番目のマーブルグ出血熱によるアウトブレイクは1980年ケニアでおこった。1980年1月8日、ケニアの砂糖工場で働くフランス人エンジニアが突然熱をだした。頭痛、筋肉痛、倦怠感もあったという。下痢と嘔吐が3日目に出現。近くの民間病院にかかり点滴と抗生

剤投与を受けるが症状は悪化した。1月15日、この男性はナイロビの病院まで飛行機で運ばれた。移送中、彼は大量に吐血している。ナイロビの病院到着時、黄疸に加え、下血、吐血など出血症状が著しく、待ち受けていた医師が蘇生術を試みたが6時間後に死亡した。検死で肝臓が壊死に陥っていた。

蘇生術を試みた医師が1980年1月24日発症。初期、高熱、頭痛、背部痛、咽頭痛がみられたが、抗生剤を服用しながら4日間働き続けた。しかし、発症4日目、下痢と嘔吐が出現し同病院に個室入院となる。下痢便には血液が混ざるようになり、検査をするも病原菌は同定されず。肝臓、腎臓の機能障害がでてきたため集中治療室に転床。1月30日と2月6日の血液をCDCに搬送。出血熱ウイルスの中でマールブルグ・ウイルスに対する血清抗体価が有意に上昇していることを確認。ナイロビの病院でペロ細胞に患者血清を添加してしばらく培養したものを同じくCDCに送り、1月30日培養上清中に電顕でマールブルグ・ウイルスを確認。

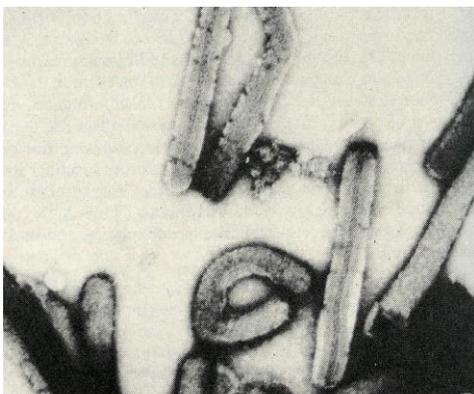


Fig. 1—Case 2: electron micrograph of Marburg-virus particles.
Reduced by half from $\times 143\ 640$.

患者蘇生の際、医師を介助した看護師が1月26日に発熱、倦怠感、頭痛、背部痛で発症した。病気の5日目、上肢に斑状紅斑が出現。しかし彼女についてはウイルスや抗体を検知できず、診断が確定しないまま回復した。

ケニアで1980年に発生したマールブルグ出血熱のエピソードでアウトブレイクを封じ込めるために行われた対応は何だっただろう。3つ示せ。

1. 患者隔離：患者はICUの個室で看護された。他のユニットは閉鎖。すでに患者に暴露されたものは検疫下において、少数のボランティアが対応。初期、使い捨て可能なガウン、マスク、手袋が使われたが、48時間以内に呼吸器が届き、これを使い始めた。
2. ウイルス分離などの検査体制：ICUの中にラボを設置。検査技師はフル装備でこれにあたった。そこで対応できない検査は中央検査室に業務終了後に送られた。検査技師は同様に防護服を着た状態で仕事をした。使用したものは除染。
3. 接触者の検疫：患者と接触した人のリストを作成。その際、接触の時間とタイプも記載

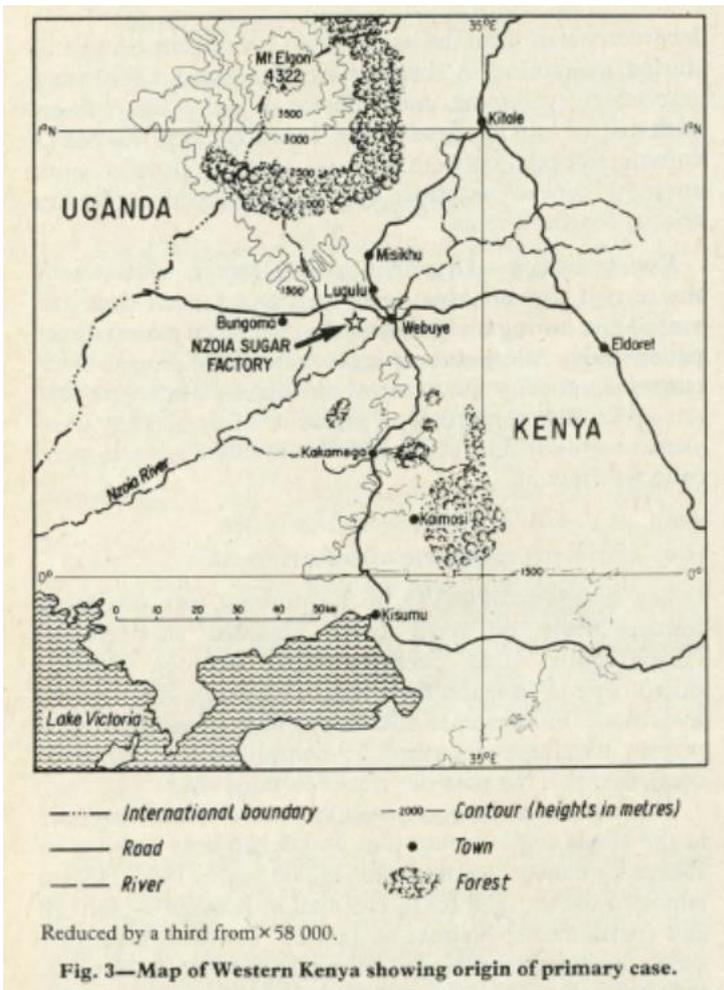
した。患者、患者の排泄物、検体に直接接触した人を密な接触者とし、病院見舞のような同じ部屋にいたが患者に触れてはいない人を軽い接触とした。接触者は最終接触日から 14 日間検疫下に置かれた。

- 密な接触者：医療スタッフを中心とする 67 人。病院内で検疫。個室に収容となる。（最初の患者との接触者も隔離する必要があるが、この事例では行われていない）。1 日 2 回検温と症状をチェック。2 人が風邪の症状を示したが、ウイルスは分離されず。その後の血液検査で誰も抗体価の上昇を示すものはいなかった。
- 76 人が観察下に置かれる。見舞に来た友人や直接患者の担当にならなかった医療スタッフ。自宅で 14 日間過ごす。なるべく他者に合わないよう指導。検温と症状申告を 1 日 1 回行う。

最初の患者はケニアの砂糖工場に赴任してまだ半年程度であった。工場から 3.6 km ほどの家から砂糖キビ畑をつつきるように徒歩でかよっていた。彼が病気になる前、サトウキビの火災が何度かあり、その結果動物や鳥がサトウキビ畑の中で住処を変えたかもしれない。家にコウモリが住んでいたという事実はなかったようである。近隣住人の証言によれば、最初の患者は発症 1 か月ほど前、病気のトリを家に持ち帰ったが死んだ様子。

病気になる 15 日前のクリスマスの日。彼は 2 人の友人と共にマウント・エルゴン国立公園を訪れている。彼はそこで多くのコウモリが生息するエルゴン洞窟に入った。彼は、他にも家の近くの町を買いものため訪れていた。また彼はしばしば近所の森に行き、動物や鳥によく餌をやっていた。しかし発症 2 週間以内にそのようなことをしていたかどうかは不明。

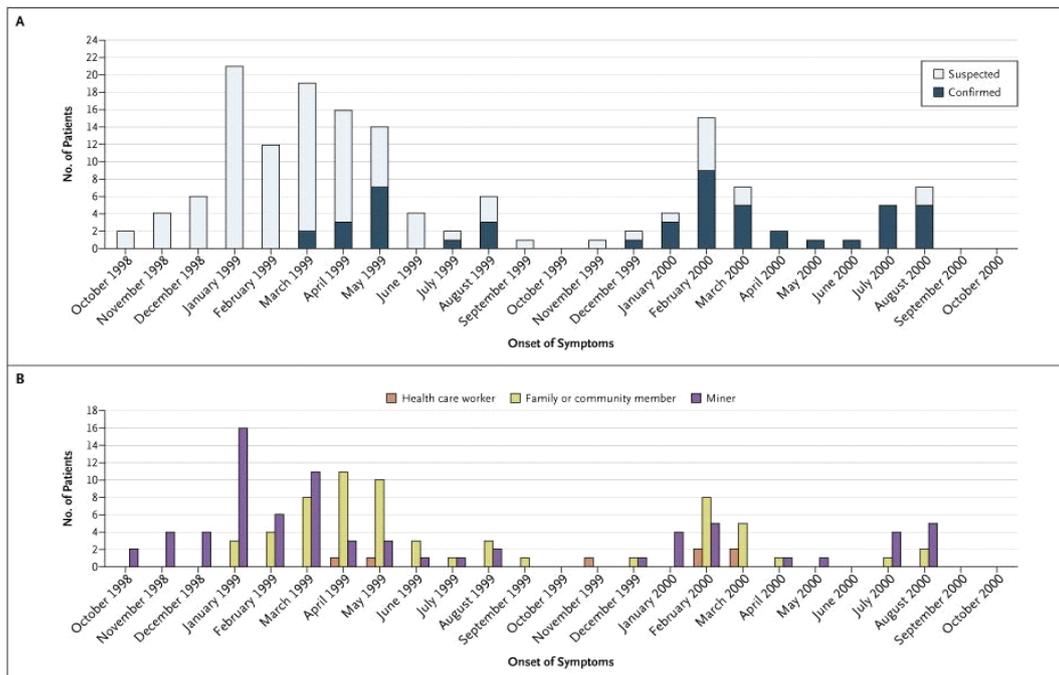
彼は会社の同僚とはあまりコンタクトが無かった。一方、エルドレットの町に若い女性の友人があり、彼女らは彼が病気になる前もしばしば彼の家を訪れていた。彼の女中は 12 月中旬から休暇に入り、12 月 22 日～1 月 4 日に別の女中 A、1 月 5 日～10 日に女中 B に手伝ってもらっていた。



上記エピソードの中で最初の患者がどこで感染したと予想するか？

エルゴン洞窟：この当時洞窟に住むエジプト・オオコウモリがマーブルグ・ウイルスの宿主であることは判っていなかった。

1998年10月、コンゴ民主共和国の北東部にある金の採掘現場でマールブルグのアウトブレイクが発生した。154人のマールブルグ出血熱患者（48人はELISA, RT-PCRあるいはウイルス分離のいずれかの方法で診断、残り106人は疑い）が発生し、83%が死亡した。52人は採掘現場で働く若者であり、27%だけが患者と接触しているが、逆に67%は患者との接触歴が無いのに発症している。発症した作業員の94%は地下の採掘現場で働いていた。採掘現場に洪水が発生すると同時にアウトブレイクは停止した。ウイルスの遺伝子を調べると9種類の亜型がみとれた。下図を分析せよ。



コンゴ政府の要請により WHO は 1999 年 5 月 8 日に現地入りしている。アウトブレイク時この地はウガンダの兵士に守られ、コンゴ政府に反対するコンゴ人がいた。金の採掘はこの地域の生活の糧であり、他は農業や狩であった。この金山は 1997 年市民戦争がこの地に及んだ際中止となっているが、その後非合法集団と訓練を受けていない若者によって再開された。この地の保健所はわずかな看護師によって運営されていた。健康を著しく害すると 15 km離れたダルバの町にある 56 床のワツア総合紹介病院と 70 床の民間病院に搬送される。他にも 16 の小さな医療施設があったが、医療資源は限られていた。金鉱の中にはコウモリ、ネズミ、カエル、ヘビ、ゴキブリ、コオロギ、クモ、スズメバチ、ガなどがいて、コウモリの糞も堆積していた。

この地では 1987 年に金鉱夫が出血熱になって以来、しばしばこのような患者が発生しており、いわばこの地域の風土病になっていた。病院内で感染が広がることもあったという。1987 年、1990 年、1992 年に 50 人以上のアウトブレイクが発生している。

1998年10月にはじまりほぼ2年間流行が続いている。通常流行は10月か11月にはじまり、1月から2月にピークを迎える。流行初期は金鉱で働く人が感染し、これが家族や地域の誰かに感染を広げるパターンだ。もちろん病院内での針刺などからも感染した。

レストン

1989年11月下旬、フィリピンからアムステルダム、ニューヨーク経由で輸入したカニクイザル多数がバージニア州レストンの民間検疫施設で死亡した。検査をしたところ、エボラ・ウイルスが検出された。これらのサルと接触した人で症状を呈する、あるいはエボラ出血熱に対する抗体価の上昇を認めたものはいなかった。

次に行うべきは何か？

フィリピンの輸出元を調査する。輸出業者の1つで最近2か月半に161匹が死亡していた。53%でエボラ・ウイルスの抗体を検知。致死率は82%。のうちいたサルのうち、103匹が発症し、85匹が死亡していたのだ。地名ととしてレストン・エボラを命名された。

1992年から1993年にかけてイタリアのシエナで先の事例と同様、フィリピンから輸入したサルが検疫中にレストン・エボラを発症した。人での発症例はなかったが、2人で抗体が陽転している。

1996年3月30日、テキサスの民間検疫施設で、フィリピンのカランバから輸入されたカニクイザルでレストン・エボラがみられた。そこで取扱業者のエボラに対する血清抗体価を調べてみたところ以下の結果を得た。

Table 1. Summary of Ebola Reston Virus Serological Studies on Persons Occupationally Exposed to Monkeys in Breeding and Export Facilities in the Philippines, 1989–1996

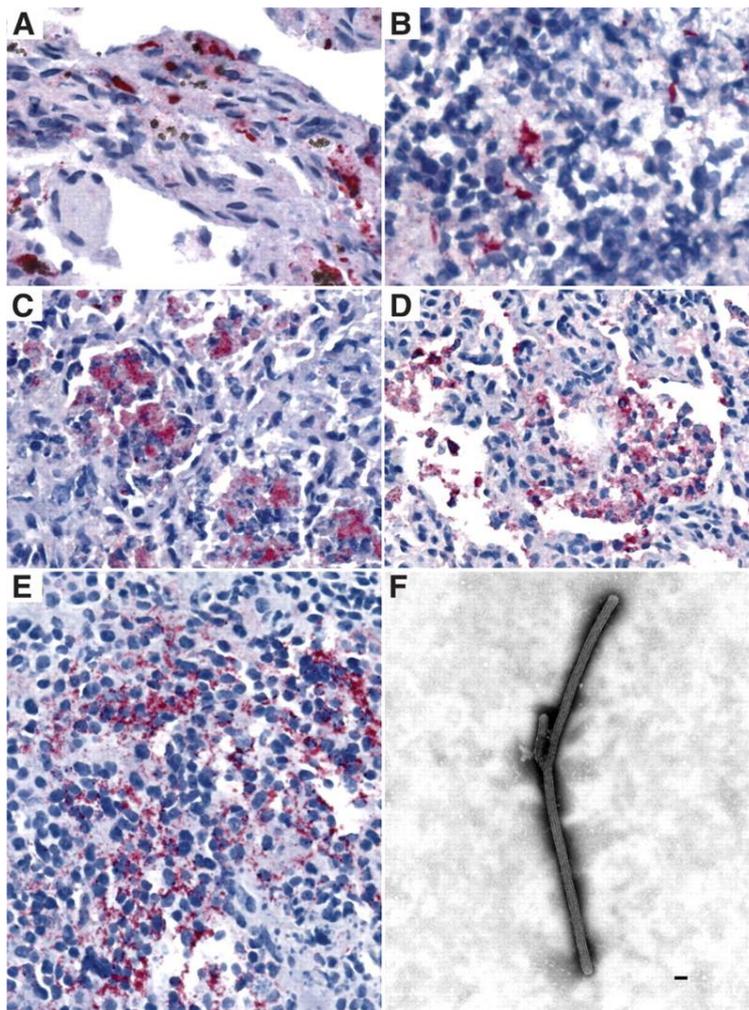
Year of report	Place	IgG positive	No. tested	%
1989–1990	Philippines, Calamba	3	18	17%
	Philippines, other sites	0	168	0%
1993	Philippines, Calamba	2	21	10%
1996	Philippines, Calamba	1 ^a	21	0%
1996	Philippines, other sites	0	230	0%
	Total	5	458	1%

NOTE. IgG, immunoglobulin G.

^a Same person already IgG positive in 1993.

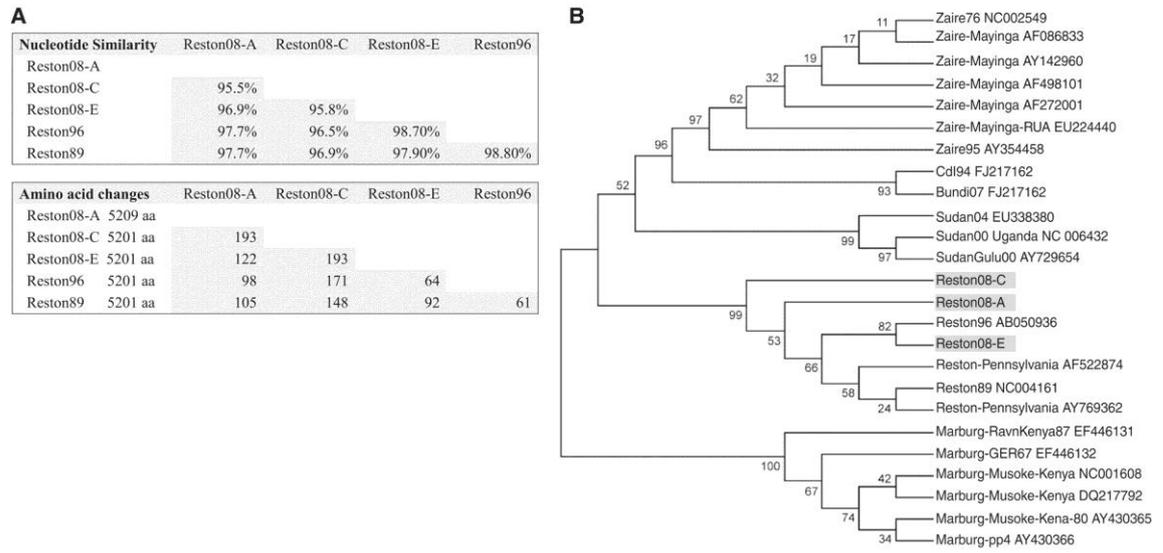
サルからヒトへの無症候性感染はあり得る。

2007年7月から2008年6月にかけて、フィリピンにおいて豚繁殖・呼吸障害症候群 (porcine reproductive and respiratory syndrome;PRRS) の流行があった。豚の耳・鼻などがチアノーゼで青くなる症状もある事から「青耳病 blue ear disease」という通称がある。フィリピン農水省は中国やベトナムでも流行していたことからニューヨーク、グリーンポートにある外来動物疾病診断検査室に送った。その結果、予想された RPPS ウイルスが同定されたが同時にレストン・エボラ・ウイルスも発見されたのだ。このサンプルは CDC にも送られた。あなたは CDC の担当官である。次に何を行うべきか？



レストン・エボラの陽性だったブタを保有している養豚業者の血清を調査する。2008年12月から2009年4月にかけて102人の血清をELISA法で検査したところ、6人が陽性だった。このことより、レストン・エボラはブタからヒトへ感染し得る。検討数が少ないので何とも結論付けることはできないが、ヒトにおける感染では無症候性で終わる可能性が高い。しかし、絶対的な結論ではないため、動物扱い業者はこのような知識を得たうえで対応するべきであろう。特に病気の動物が発生している間は防護措置をとる必要がある。

レストン・エボラ・ウイルスは徐々に進化を遂げたためにブタにも感染するようになったのだろうか？それとも、もともとブタにも感染していたが気が付かなかっただけだろうか？これを決定付けるためにはウイルスの遺伝子の相同性からみた系統発生をみればよい。



この結果よりどのように考えるか？

Reston89 から Reston08-C まで 10 年の間に進化したと考えられる。進化の過程でブタへの感染性を強めた可能性もあるが、この結果だけでは仮説の域をでない。