

新興感染症調査

感染症はディザスターの中心である。

40 年程前 US Surgeon General は “ 感染症の時代は終わった ” と宣言しましたが、最近 20 年において随分様相が変わってきました。アメリカだけについてみても 1982 年を境に再び感染症による死亡(感染合併による死亡は含めていない)が増え始めています。ロックフェラー大学 Joshua Lederberg (ノーベル賞学者) は “ AIDS 感染症は最後の風土病か、はたまた大きな問題の始まりか ? ” と述べています。AIDS は最近急速に増えた致死性感染症であることは事実ですが、過去の歴史を振り返ると恐ろしい風土病は AIDS だけではありません。WHO の報告によれば少なくとも 17 万人の人々が毎年下痢や肺炎などで亡くなっています。しかもおよそ 9 万人は子供なのです。大金を投じて遺伝子操作により 1 人の重い病気を治そうとする側で、多くの人々の命が予防しえる病気でも簡単に失われているのです。

近年、飛行機などの発達により世界は狭くなりました。インフルエンザは中国の鳥、豚、人の共存する地域から始まり香港を介して世界に広がるのがしばしばあります。飛行機や船での出入国はもちろん、鳥もシベリアから香港を経由してオーストラリアに渡ります。インフルエンザは赤道付近で通年性に発症しますが、南半球では夏、北半球では冬に流行します。シドニーを冬に出航したクルーズがインフルエンザをアメリカに運んだというケースもあったように、最近は冬以外にもインフルエンザがみられるようになってきました。この現象は同時にインドのペストやザイールのエボラ出血熱が世界中どこでも勃発し得ることを示唆しているのです。運ばれるのは人だけではありません。アメリカがアジアより中古ゴムタイヤを輸入した際、タイヤ内に残留していた水にのってアジアの蚊の 1 種も運ばれました。また最近のペットブームも時に問題です。ペットを飼い主がその地域にいないペットを逃がしてしまうことにより、生態系が乱れて新たな病気を惹起する可能性もあります。また世界人口の約 3/4 は発展途上国に住んでおり、先進国と発展途上国の経済格差は人々の移動を促進します。現在日本の人口と同じ 1 億 2 千万人が母国以外の国で生活し、何百万という人々が新天地を求めて移動しています。そして移民は感染症を運びます。日本に居ると感じ難いのですが、世界の人々は大きく入り混じりつつあります。そして特殊感染症に naïve である人々が暮らす大都市に強力な感染症が持ちこまれると昔南米で起こったような大量感染死が発生しないとも限りません。

ウエストナイル熱

1999 年夏ニューヨークでカラスが踊るような運動をして死んでいくのが各処で目撃されました。同時に住人にも肺炎と筋力低下で発症する脳炎が流行しはじめたのです。患者の共通点は夕方外出した老人であり、最初は蚊によって伝播する St. Louis 脳炎であろうと考えられていました。しかし遅れて 9 月 23 日ウエストナイルウイルスが検出され、しかもカラスの病気と同じことが判明したのです。カラスが南に移動することによって一応の収束をみましたが、結局 36 人がウエストナイル熱と診断され、そのうち 4 人が死亡しました。ウエストナイル熱はアフリカを中心とする風土病でアメリカで発見されたのははじめてです。感染した鳥の血液を吸った蚊が人にうつるので、人から人への感染はありません。今回感染源が何であったかは同定されていません。通常アメリカ検疫で輸入する鳥は 1 ヶ月あずかることになっているので、感染した鳥の輸入が原因だとすると密輸が元凶だったかもしれません。

ニパウイルス

一方マレーシアで新種ウイルスによる脳炎が勃発しました。1998年9月より散発的な脳炎がみられており、当初マレーシア政府は‘また日本脳炎だとう’と考えワクチンと蚊の駆逐を行ってきました。しかし1999年3月より急速に患者数が増え多い週は50人もの発症をみたのです。しかも死亡率も高く病院内で1日3人死亡することもありました。日本脳炎は子供や老人が散発的に侵されるのに対して、今回は豚を飼育している農家の働き手を中心として病気が発症していました。しかも多くの患者は日本脳炎ワクチン接種歴があったのです。その時病院スタッフの脳裏には“得たいの知れない恐ろしい感染症”という思いがあったことでしょう。患者の共通点は豚に直接接触している点でした。さらに当時の豚は咳や喘鳴を伴う病気に冒されていました。日本脳炎ウイルスは宿主である豚には影響を及ぼしません。

関連した医師達は日本脳炎変異株と考えていました。アメリカCDCより派遣された研究者はまず患者の髄液等を豚と猿の腎臓に感染させることから始めました。通常は10日程かけて細胞を破壊しつつ増殖するところを、このウイルスは3日で破壊してしまっただけです。後に新種のウイルスは患者の村に因んでNipah(ニパ)virusと命名されました。最終的にマレーシアで265人がNipah virus 脳炎に罹患し、105人が死亡、シンガポールで11人が罹患し1人が死亡するという大惨事に終わりました。ウイルスは麻疹ウイルス同様のパラミキソウイルス(RNA)に属し、加熱処理や消毒により不活化できる点も広報されたのですが、豚肉はほとんど売れなくなりました。それどころか、市民の恐怖は更に極まり感染の疑いのある89万等(約半数)もの豚を焼き払ってしまったのです。4月以降はこの脳炎も落ち着きを見せています。一般的に高い致死率を示すウイルス疾患は他の動物より伝播した可能性を考慮しなくてはなりません。なぜなら、ウイルスは生きた細胞に寄生しないと生きられないわけですからホストを殺してしまえば、やがては自分達も絶滅してしまいます。つまりウイルスによって自分らのホストが元気でいてくれる方がありがたいわけで、本来ウイルスとホストは共存するはずで、ニパウイルスは養豚場付近のコウモリから分離されました。コウモリとニパウイルスは共存していたのです。そのように考えるとニパウイルスはコウモリを人間の侵食、環境破壊からまもろうとしたのかもしれない。気候との関このウイルスは1994年オーストラリアクイーンズランドで14頭の競走馬と調教師2人を死に至らしめたHendra virusとDNA上82%一致していました。しかしHendra virusはこうもりによって伝播するのに対してNipah virusは豚によって伝播する点が異なっていました。

ハンタウイルス

しばらく前になりますがニューメキシコでも恐ろしい病気が勃発しました。1993年5月14日、ニューメキシコの田舎に同姓するカップル(21歳の女性と19歳の男性)がほぼ同時に急性呼吸不全で亡くなりました。続けて5月17日、同様の症状で若い5人が死亡しました。5月22日には最初の患者の兄弟が、6月7日にはその妻が死亡しました。結局ニューメキシコ、アリゾナ、コロラド、ユタの州境で14人の死亡を含む18症例が同様の症候群として確認されました。特に毒物に暴露された可能性もなく、剖検の結果も細菌や真菌感染は否定的で、結局ハンタウイルスが分離されたのです。最初の19歳の患者は発熱、頭痛、倦怠感、筋肉痛などインフルエンザ様の症状があり救急室を受診しました。酸素飽和度が91%と低値だったため入院しエリスロマイシン、アマンタジン治療で軽快し2日で退院しています。更に2日後嘔吐、下痢があり、無熱だったのですが再診。血圧が90/70 mmHgと低かったのですが経過をみています。翌日時折血液を混ざる黄色の壇を伴う咳が出現し、瞬く間に心肺停止に陥り命を引き取りました。最後の検査では白血球核の左方移動、血液濃縮、腎障害であり、胸部レントゲンでは瀰漫性

陰影を示していました。死亡した 88% の患者で入院 24 時間以内に人工呼吸が必要となる程症状の進行は速く、出血を伴う肺浮腫の病理像を呈しました。

この症候群がみられる前年の 1992 年、エルニーニョ現象に伴って非常に長い期間雨が続きました。そのため Hantavirus を媒介する齧歯類が 20 - 50 倍にも増加したのが Hantavirus 感染症の流行につながったのです。つまり地球温暖化に伴う降水量の増加と密接に関係があり、今後も増加する可能性を秘めています。しかし逆に次の流行を予知することもできるかもしれません。

エンテロウイルス

Enterovirus 71 は手足口病、無菌性髄膜炎などを発症することで有名です。1975 年にはブルガリアで、1978 年にはハンガリーで、1997 年にはマレーシアで、1998 年には台湾で流行がみられました。台湾での流行では約 13 万人の小児が手足口病を発症し、405 人が脳炎、髄膜炎、肺浮腫・出血、麻痺、心筋炎を来し 78 人が死亡しました。剖検の結果、死亡例の多くは肺病変が原因であったと思われます。エンテロウイルスの感染経路は未だに不明であり、重症例が多くみられた理由についても変異株の存在も懸念されていますが詳細は不明です。

抗生剤の効かない時代

人類は抗生剤やワクチンの開発により感染症を克服できると錯覚した時代がありました。しかし人間や物資が世界中を移動する現代において再び感染症が大きな問題となってきました。特に薬剤耐性結核、黄色ブドウ球菌などは抗生剤使用によって惹起されたものといえましょう。また豚に抗生剤を使用することによって薬剤耐性サルモネラ菌がデンマークで発生し 2 人の死亡をだしました。薬剤耐性結核の問題となりつつあります。また慢性疾患に感染症が関与しているという事実も明らかになってきています。我々は将来腰を落착けて感染症に対処しなくてはなりません。

アメリカ南部地域に多発した脳炎（フィールドワーク演習）

毎年この州では1年を通して数人の脳炎を観るに過ぎません。しかも原因ウイルスは様々で1つのウイルスセロタイプによるものではありません。その年の夏は記録的に暑く、1人の医師が突然の高熱と酩酊状態ではじまる疾患を3人たて続けに経験しました。髄液検査では単核球が100 - 300に増加しており、細菌は培養されず抗生剤も効きませんでした。その3人のうち2人は意識障害まで進展しましたが、何とか全員自然回復しました。ことの次第を重要と考えた保健所はあなたに調査を依頼します。あなたは聞きこみ調査を行ない、91人の疑わしき患者に関するデータを集め、以下の4つの症状により疾患を分類しました。

- 1 . 脳炎(E)：不明熱（明確に発熱の原因を同定できない）と振戦、運動失調、混乱、混迷、意識障害（重症では昏睡）等の症状を示すもの。
- 2 . 無菌性髄膜炎(M)：不明熱、頭痛、項部硬直であり、脳炎の症状を認めないもの。
- 3 . 発熱性頭痛(H)：頭痛を伴う原因不明の頭痛で、上の脳炎、無菌性髄膜炎に当てはまらないもの。
- 4 . 他(O)：不明熱で主に筋痛症を伴うもの。

以下はあなたが収集したデータだとします。

表 1

症例	年齢	性別	症状	発症日	地域	死亡
1	26	f	e	7/15	19	
2	11mo	m	m	6/23	20	
3	59	m	e	7/24	9	
4	61	m	e	7/25	18	
5	19	m	e	7/26	1	
6	6	m	e	7/26	15	
7	72	f	e	7/27	20	
8	41	f	e	7/28	20	
9	3	m	m	8/2	23	
10	62	f	e	8/2	20	
11	54	f	e	8/3	15	
12	49	f	e	8/3	24	
13	20	m	m	8/3	16	
14	45	m	e	8/4	20	
15	28	f	e	8/5	13	
16	49	f	m	8/5	3	
17	48	m	e	8/6	19	
18	25	f	e	8/8	4	
19	58	m	e	8/8	19	
20	56	f	m	8/9	18	
21	54	f	e	8/9	19	
22	49	f	e	8/9	25	
23	67	m	e	8/9	19	
24	19	f	m	8/10	12	
25	74	f	e	8/10	22	
26	56	m	e	8/11	20	X
27	73	m	e	8/11	21	X
28	11	m	e	8/11	26	
29	53	f	e	8/11	24	
30	14	f	m	8/12	21	
31	90	f	e	8/12	15	
32	67	m	e	8/13	23	
33	33	f	e	8/13	24	
34	25	m	e	8/14	14	
35	10	m	e	8/14	18	
36	37	f	e	8/15	25	
37	39	f	e	8/15	20	
38	4	m	e	8/15	19	
39	15	m	e	8/15	17	
40	10	m	m	8/16	23	
41	7	f	e	8/16	25	

42	38	f	e	8/16	6	
43	12	m	m	8/16	26	
44	9	m	e	8/17	25	
45	19	m	e	8/17	12	
46	88	m	e	8/17	19	
47	35	m	e	8/17	24	
48	45	f	e	8/18	18	
49	16	f	e	8/18	22	
50	11	m	h	8/18	19	
51	25	f	m	8/19	26	
52	70	m	e	8/19	20	
53	27	m	e	8/20	9	
54	52	m	e	8/20	2	
55	32	f	m	8/20	25	
56	51	m	e	8/21	22	X
57	21	f	e	8/23	20	
58	63	m	m	8/23	15	
59	15	f	e	8/24	26	
60	31	f	m	8/25	24	
61	24	f	m	8/25	18	
62	40	m	e	8/25	13	
63	73	m	e	8/25	11	
64	60	m	e	8/26	18	
65	79	f	e	8/26	21	
66	18	m	e	8/26	12	
67	60	f	e	8/27	6	
68	76	m	e	8/27	11	
69	26	m	m	8/28	16	
70	78	m	e	8/30	15	X
71	76	f	e	8/31	14	
72	18	m	e	9/1	27	
73	21	m	e	9/1	12	
74	30	f	e	9/3	14	
75	60	f	m	9/3	13	
76	9mo	f	m	9/3	1	
77	13	m	m	9/3	16	
78	7	m	m	9/3	19	
79	9mo	f	m	9/3	1	
80	51	f	e	9/4	12	
81	5	f	m	9/4	18	
82	28	f	m	9/7	24	
83	13	f	e	9/10	16	
84	42	f	e	9/12	24	
85	39	f	o	9/13	18	
86	66	m	h	9/13	16	

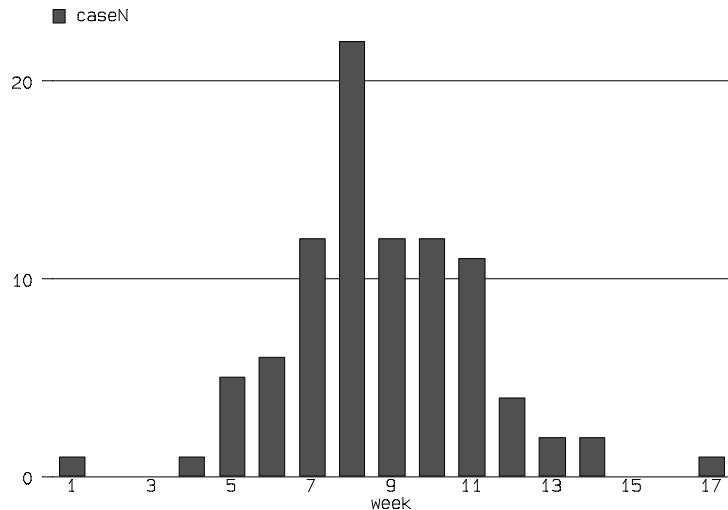
87	52	f	m	9/17	17	
88	64	f	e	9/21	19	X
89	22	f	m	9/22	19	
90	22	f	m	9/22	19	
91	14	m	m	10/16	24	

表 2

年齡層	人口
0 - 9	45,368
10 - 19	30,872
20 - 29	20,561
30 - 39	25,282
40 - 49	19,632
50 - 59	13,394
60 - 69	7,330
70 - 79	4,704

質問1. 表1および2の臨床データを基にして問題点を指摘してください。これは epidemic ですか？人から人への感染ですか？地理的に発生源を示唆する事実は存在しますか？発生パターンをどのようにとらえますか？いくつかの表やグラフを作成し考察してください。

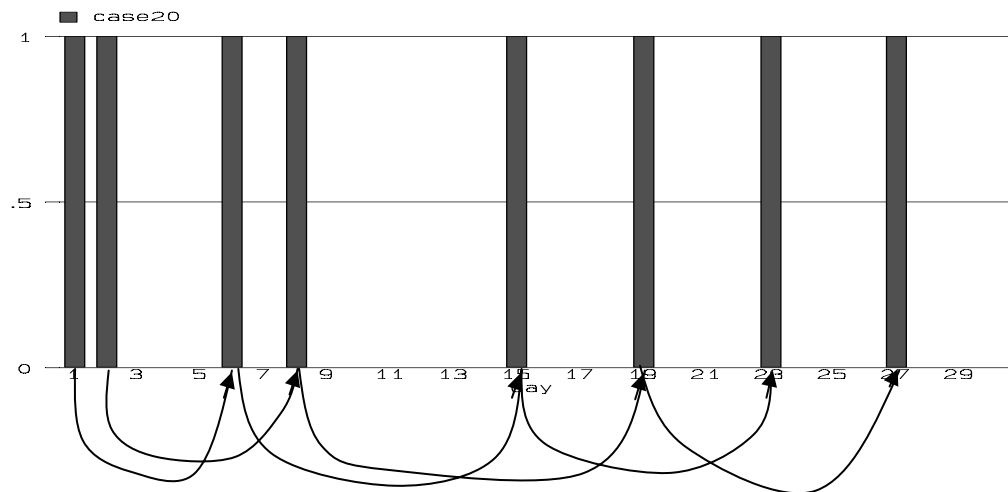
まずは epidemic curve を描いてみましょう。



この発熱性疾患は6月23日より始まり、第8週(8月11日から17日)をピークとし、10月16日に終息しています。その州において例年脳炎患者さんは年間散発的にしか発生しないとすると、今回の流行は epidemic と呼ぶに値するといえます。

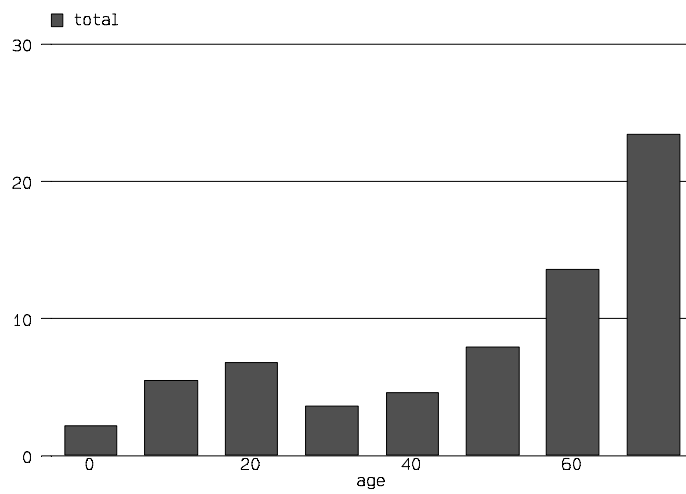
もしも本サーベイが患者発生を相当正確に把握できているとすれば、最初の乳児例発生から22日間を要しています。一般的に脳炎、髄膜炎の潜伏期は5日からせいぜい15日までであり、この22日間に患者さんの発生がなかったとすると人から人への感染は考えにくく蚊などのベクターにより媒介されたものの方が考え易いかもかもしれません。しかもこの病気がこの地域でめったに経験されない疾患であるとする多くの住民は免疫をもっていないはずであり、人から人へ伝播するとするともっと急速に患者数が拡大したことでしょう。また夏季のみに限定されており、人から人でこれほど明確に流行の始まりと終わりが明確な場合も少なく、大概はだらだらと僅かながらの感染発生をみるものです。以上より人から人というよりは、ベクターによって媒介される疾患が考え易く、特に夏季に限定されていることを考えると蚊が最も疑わしいといえます。

最初の患者さんは20番の地域に発生しています。次に20番の地域から患者さんが発生するまでには34日を要していますが、その後は4日から7日周期で患者さんが発症しています。例えば患者さんの血中にウイルスが出現している状態で蚊が刺し、その蚊が健康な人を刺すことによってその人は感染し、4-7日後に病気を発症します。

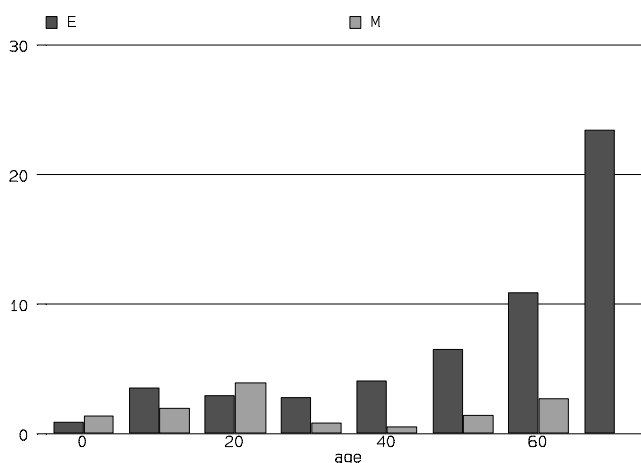


20 番の地域内で発生した患者さんのみに限定して、図のように蚊を介して伝播したと考えると 6 9 日の潜伏期で説明がつかます。

まず各年齢層の人口データ(表 2)がありますから、各年齢層の頻度をみてみましょう。



20 歳台に弱いピークがありますが、全体的には年齢が上がるにつれ頻度が増えているのが理解できます。



病型で分けてみます。頭痛、他の症状に関しては頻度が少なく、false negative, false positive の要素もたぶんに考慮されるため除外しました。E は脳炎ですが、高齢者で対数的に増えています。一方髄膜炎 (M) は 20 歳台にピークを持ちます。

質問 2 . 地域の研究所でペア血清を検査してもらえることになりました。しかし、どの抗体価を測定するか決めなくてはなりません。病原体の候補を挙げてください。

世界で発生している脳炎の種類は非常に多くあります。しかし高齢者に多い、高齢者程予後不良、アメリカ、急に発生した発熱と軽から重度の意識障害、軽度の髄液細胞数増加、比較的低い死亡率などを考慮するとセントルイス脳炎が候補になると考えられます。

Eastern Equine 脳炎なども考慮するべきかもしれません。

質問 3 . あなたは何が起こっているのか、何をすべきかについて、マスコミに報道しなくてはなりません。大概、最初の 20 例位に時点で説明を求められるところですが、上に挙げた全てのデータを検討した結果を解説するとしてください。

今回の流行では 91 人の患者さんが主に脳炎あるいは髄膜炎の形で発生したとみられます。6 月 23 日に発生し、8 月 11 日から 17 日がピークで 22 人の患者発生をみましたが、その後徐々に患者発生は減少し 10 月 16 日の発生を最後に患者発生をみていません。初期の患者発生の間隔が開いていたことから蚊などを媒介する伝染病が考えられ、夏季に集中していたことからその推測が示唆されます。高齢者に多くみられるのが特徴で、高齢者の多くは髄膜炎というよりは脳炎の形で発症しています。91 人の患者の多くは軽快していますが、4 人が死亡し、56, 73, 78, 64 歳といずれも比較的高齢者でした。高齢者に多く、しかも年齢を増すにつれ重症度を増し、蚊に媒介される疾患で、臨床症状等を考慮するとセントルイス脳炎が最も考えられます。今後ウイルスの同定を進めていく予定ですが、蚊に媒介される可能性があるため夕方以降はなるべく家の中に居るようにしてください。

上のデータに加えて、更に各地域の情報も入手したとします。

表 3

地域	人口	社会経済レベル
1	1,681	L
2	1,113	L
3	731	M
4	4,981	L
5	2,834	M
6	9,028	M
7	3,834	M
8	700	M
9	10,173	L
10	8,350	L
11	5,857	L
12	6,599	M
13	5,291	M
14	5,764	H
15	6,652	H
16	15,512	L
17	6,117	L
18	7,370	L
19	9,439	M
20	8,806	H
21	7,442	M
22	5,922	H
23	5,181	H
24	9,426	H
25	5,151	H
26	5,472	H
27	8,047	H
不明	217	
合計	167,690	

質問 4 . 最初の 20 例が発生して、流行状況が明らかとなりつつある時点で、あなたは優れた昆虫学者の協力を得ることができました。どの地域の蚊の収集を依頼しますか？それは何故ですか？

やはり地域 20 の調査から開始するべきです。最初の発生は 20 でしたし、最初の 20 例中 5 例は地域 20 から発生しています。

何千もの蚊が採取されました。結果は表の通りです。

表 4

蚊の種類	%
Aedes	1.3
Anopheles	2.5
Culex	79.8
Quinquefasciatus tarsalis	
Others	16.3

質問 5 .これらの結果はあなたが質問 2 で回答した最も疑わしい原因微生物とマッチしますか？これに対して何をコントロールとすべきでしょうか？

ハイ。セントルイスウイルスは Culex tarsalis によって伝播されますが、集めた結果ではこの蚊が最も多く生息していたからです。Aedes は Eastern Equine Encephalitis のウイルスを媒介し、セントルイスウイルスと症状が似るので、この蚊についても調査をすすめるべきでしょう。

質問 6 .地域毎に社会経済レベルをまとめてあります。どのようなことがいえますか？これは期待された結果ですか？どうしてこのような結果になったか予想してください。

社会経済レベル	人数	人口	rate
低い	24	61,154	3.92×10^{-4}
中等度	26	45,898	5.66×10^{-4}
高い	41	60,421	6.79×10^{-4}

社会経済レベルが上がるにつれて rate も増えています。社会経済レベルの高い地域では夕方から夜にかけて自宅の庭でバーベキューなどを行なったかもしれません。ちょうどその時間帯は蚊に刺され易い時間帯です。そんなこともあって社会経済レベルの比較的高い地区で疾患の発症を多くみたのかもしれません。

さらに地区の野鳥の会に依頼して鳥の調査を行ないました。

表 5

鳥の種類	%
ツバメ	65.2
鳩	11.6
カモメ	7.6
	5.9
その他	9.7

質問 7 . 今回の病気発生に関するウイルスのライフサイクルを検討しようと思います。何を調べますか？

まずは Culex tarsalis, ツバメにウイルスが存在するかどうか調査するべきでしょう。

質問8 あなたは優秀な獣医とウイルス学者と共同研究することができますとします。あなたはこの生物学的サイクルがどのような形で自然界に存在するかを調べたいとします。どのような研究をするべきですか。いくつかを挙げてください。

鳥類だけでなく、爬虫類、両生類に関しても血中にウイルスが検出されないかどうか？

毎年の鳥類の飛来時期に変化がないかどうか？

蚊の異常発生源がないかどうか？廃棄されたタイヤ内に水溜りがないか？蚊の天敵であるトンボやカエルなどが減少していないかどうか？

エコシステムに変化がないかどうか？ペットの野生化などによる天敵の変化など。

質問9 あなたは今後このようなことが発生しないようにしたいと思います。どのような予防が可能でしょうか？来年このようなことが発生しないようにするにはどうしたらよいでしょうか？緊急時の措置と長期的予防とはどういった点で異なりますか？

理想的にはワクチンの開発が望まれるところです。緊急時蚊を駆除するために殺虫剤を撒かざるを得ませんが、このことにより蚊を餌とする昆虫が減少を招き、長期的には生態系を乱して脳炎を起し易い宿主の増加を招きかねません。中途半端な殺虫剤の散布は自然の生態系を崩し、かえって蚊の異常増殖を招きかねないと思います。また温度や湿度があがると蚊の生存期間も延びる為、流行を気候より予測し、人々に注意を呼びかけることができるかもしれません。

