

診断困難 - 正体不明の死病

ハイライト

診断困難な死病－バングラデシュ：情報求む

バングラデシュにおけるニパウイルス流行、2004年1 - 4月

経過の概要

Undiagnosed・・・という書き出しをもった感染症情報はかなり頻繁にメディアに登場している。それらは間もなく既知のものと判明したり、または不問のままになったりしている。Bangladeshで今年1月に始まった“Undiagnosed Deaths”の報道は“mysterious”なる形容詞がつき、始めからその異常さに注意を牽かれていた。CDCにおける検査でNipahウイルスと同定されたが、1998年Malaysiaに忽然と現れたNipah脳炎とは疫学の様相が異なる。病原保有動物はどうやらコウモリとまでは推定されているが、感染経路の明確な説明は現在でもなされていない。

Bangladeshにおける今年1-2月と3-4月2回の流行全容の総括報告が、4月末にWERで報じられるまでは断片的な情報のみであった。流

行はすべてその最初の状況に重要な意味が含まれている。そのような理由で、流行の初期の様子をProMEDで追ってみることにする。またその中でBangladeshが2001年と2003年にも同様な脳炎流行を経験していた状況も述べられている。

前述のようにNipahウイルスとされている脳炎流行でも、過去Malaysiaのものと本報のBangladeshのものとは流行疫学が明らかに異なる。それ故過去1994年のHendraウイルス、1998年のNipahウイルス流行事情は、対比する知識として有用と思われるので、両流行の概況を編集委説明として挿入した。

このように本文の内容が錯綜しているので編集委による挿入文は『 』で囲って区別した。読み難い点は何卒ご寛容願いたい。

『 “診断困難 - 正体不明の死病” が、今年の1月バングラデシュ西南地方で流行した。以下感染症情報ネットProMED Digestで発生の始まりを辿ってみる。 』

診断困難な死病 - Bangladesh (Rajbari) : 情報を求む

Undiagnosed Deaths – Bangladesh (Rajbari) : Request For Information

[ProMED Digest Jan. 25, v2004 n038]

1月23日、13才と18才の兄弟それに10才の男児がDhaka大学病院に緊急入院。その夜18才が、翌朝10才が死亡。この疾患による死亡は殆ど小児で、これで12名となった。さらに24

日12名発症、その5名がGoalundo病院に入院。主症状は高熱、頭痛、痙攣。

ウイルス性脳炎らしいが診断は困難。動物とくに家禽との関係を調査中。

Undiagnosed Deaths – Bangladesh (Rajbari) (2) : Request For Information

[ProMED Digest Jan. 29, v2004 n046]

Bangladeshの首都Dhakaの西南75マイルGoalundo地域に恐怖と悲しみが広がっている。患者数60名にのぼり死者14・19名と報じられて

いる。この付近には養鶏場少なく、また現在国内でトリ-インフルエンザの流行は見られていない。患者病材が米国CDCに送付された。

Undiagnosed Deaths – Bangladesh (Rajbari) (3)
[ProMED Digest Jan. 30, v2004 n048]

世界各地より寄せられた意見に挙げた候補疾患：毒物中毒、日本脳炎、細菌性髄膜炎、Nipahウイルス（2001年に近くで流行した

筈！）、A型インフルエンザの脳炎（日本ではこの脳炎が注目されている！）。

Undiagnosed Deaths – Bangladesh (Rajbari) (4) : Nipah-like
[ProMED Digest Feb. 1, v2004 n053]

保健省筋の情報として地方紙報道：過去3週間3地方で発生し、感染者66名、死亡20名を出している奇妙な疾患は、ウイルス脳炎でありトリインフルエンザではない。CDCからの

試験成績が到着したが、Nipahウイルスを検出しているとのことである。2月5日にはWHOから調査に来ることになっている。

Nipah/Hendra-Like Virus – Bangladesh (2001/2003)
[ProMED Digest Feb. 2, v2004 n055]

『原因がNipahらしいとの成績に関連してこの報では、ICDDRБ発行の科学誌掲載の論文（2003年、CDCとICDDRБ共著）“Nipah/Hendra-like Virus Outbreaks, Western Bangladesh, 2001 and 2003”が紹介されている。ここではそれを簡単に略記したい。』

<要約>

Nipah-Hendra-likeウイルスによる脳炎流行が、2001年と2003年の2回、西Bangladeshの異なる2地方で発生した。両者とも短期間の流行であったが、高い疾患/死亡率を示した。以前、Australia（Hendra virus）またはMalaysia/Singapore（Nipah virus）でそれぞれ発生した時は、ヒト・ヒト間の伝播は見られなかったが、Bangladeshの流行における疫学所見では、ヒト・ヒト間伝播の可能性が示唆されている。何れにせよこのウイルスの基本的な発生源は動物宿主である以上、流行期間においてヒトへの疾病伝播に、動物との接触も関与しているであろう。

<疫学検討> 『要点のみ』

2001年4月26日 - 5月26日にかけて、インド国境に近い西Bangladeshの村で脳炎27例発生。年齢層は32～60才で9例死亡したが、その中の7例（男6例）は同居か隣り合わせの生活。CDCでのELISA試験でNipah-Hendra-likeウイルスによるとの成績。

2003年1月11～28日の間に、国の中部地方で少なくとも17例の重症脳炎発生（4～42才）、8例死亡。2月にICDDRБとCDCのチームが訪れ100例を超す血液を採取したが、死亡患者から

は得られなかった。死亡患者に接触既往を持ち、かつ発症した4例からELISAでNipahウイルスに対する抗体を検出。医療従事者で罹患したものは現れなかった。

高熱、頭痛、意識障害が再発の症状。患者における動物との接触は明瞭でない。しかし患者からの分泌物との密接接触の既往が、非発症者より患者に優位に高かった。種々の動物血清が調べられたが、Nipahウイルスに対する抗体陽性がPteropus giganteus コウモリに（2/44）見られたが、流行地近辺の他の動物には検出されなかった（他種2コウモリ、ブタ、げっ歯類、トガリネズミ、ハト、イヌで陰性）。

『このProMED報文においてModeratorの“CP”は次のように付言している。』

この論文はWestern BangladeshにおけるNipah/Hendra-like virusによる2度の脳炎流行の検査成績を報じている。NipahとHendraウイルスは類縁であるが別種のparamyxovirusであり、Bangladeshにおける脳炎原因ウイルスは疫学の特殊性からそれらの2ウイルスとは別種と考えられる。これらは現在Family Paramyxoviridaeの中で新しい“Genus Henipavirus”を構成している（International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV, による命名）。

『ProMEDではこれに続いて数回“Henipavirus - Bangladesh”を標題とする報文が現れたが、それ以後は“Henipavirus”の標題は見られなくなった。CDCによる検索で原因ウイルスがNipah virusと同定されたからである

(3 ページに続く)

(2 ページから続く)

う。3月からの報文は“Nipah virus, Bangladesh”で現れている。BangladeshにおけるNipah脳炎流行の全容はこれに続くWHOのWERで見ることになるが、これまでの報文に引用された過去の“Hendra, Nipah”による脳炎流行と、今年のBangladeshにおける流行とではその疫学像に顕著な違いがある。この点は注意されるべき事象なので、当時のCDCの報告から概要を抜粋する。』

参考：“Outbreak of Hendra-like Virus – Malaysia and Singapore, 1998-1999” MMWR v48 n13: 265, Apr. 9, 1999

“Update; Outbreak of Nipah Virus – Malaysia and Singapore, 1999” MMWR v48 n16: 335, Apr 30, 1999

Hendra virus encephalitis

1994年9月Australia Queensland Hendraでウマ20頭とヒト2例が呼吸器、脳炎症状を発症。ウマ13頭とヒト1例死亡。同年8月別個に発生していたQueensland Mackayでのウマ2頭の死とヒト1例の感染もこのウイルスによるものと判明。

始めはequine morbilli virus（ウマはしかウイルス）と称されていたが、発生地の名前をとってHendra virus (Family Paramyxoviridae)となった。ヒトへの感染は罹患ウマの体液、血液からとされ、また自然界宿主はPapua New Guinea, Australiaに棲息の果食コウモリ

(Pteropus sp.)と目されている。

Nipah virus encephalitis

1998年10月から1999年3月の間MalaysiaのPerak, Negeri Sembilan, Selangor各州（共に西部の海岸沿い）で別個にブタの呼吸器疾患、ヒトの熱性脳炎の流行が発生。丁度日脳流行と重なったため、日脳対策に追われていたが間もなく違いが明瞭になった。極めて特異的なことは、ヒトの発症例は殆どブタ取り扱い者、およびブタ屠殺場従事者に限られ、ヒト・ヒト感染は認められず、ウイルス伝播経路が明確に示されていた。

Malaysia大学およびCDCによる実験室検査でHendra virusとの交差反応を認め、始めはHendra-like virusと称されていたが別種であることが判明し、発生村名をとってNipah virusと命名された。

上記期間内Malaysiaでヒト感染257例、死亡100例にのぼり、約89万頭のブタの整理屠殺後流行は終息した。Singaporeでは感染11例発生したが、すべてMalaysiaからの輸入ブタ取り扱い者であって、輸入停止および屠殺場閉鎖で終息。

『Bangladeshにおける今年1-2月および3-4月の2回それぞれ違う集落で別個に発生したNipah virus脳炎の流行次第がWHO WERで纏められている。以下はこの報文である。』

バングラデシュにおけるニパウイルス流行（2回）、2004年1-4月

Nipah virus outbreak(s) in Bangladesh, January-April 2004

[Weekly epidemiological record, No.17, 2004, 79, 168-171 (23 Apr.)]

2004年1月17日、Bangladesh Rajbari地区Kazipara村の9才の子供がGoalanda病院救急室に担ぎ込まれた。患者はそれ迄の3日間、高熱と悪化する神経症状を呈していたが、入院後15分で死亡した。1月17-21日の間に、さらに6人の子供（2 - 15才）と28才の女性（最年少児の母親）が同様の症状を呈して死亡した。患者全ては隣り合わせのKazipara村とJuran Molla Para村からであり、彼等はお互い1 Km離れた2群の家々に住んでいた。

1月21日Goalandaの衛生当局は警告を出し、その旨中央に報告した。1月22日保健省の疫学疾病対策研究所（Institute of Epidemiology Disease Control & Research, IEDCR）、保健人口研究センター（Centre for Health & Population Research, ICDDR, 『註1』）お

よびWHO国内事務所よりなる合同調査団がGoalandaに出張し、流言を是正し乍ら検査診断用の病材を採取した。

1月22日から27日の間にかけて調査チームは流行の確認を得、流行に関する第1報を提出した。数人の患者から血液サンプルを採取、米国Atlanta CDC (Centers for Disease Control & Prevention) の特別病原体部門（Special Pathogen Branch, SPB）に送付した。

2月4日SPB-CDCは5患者の血清中にNipahウイルスに対するIgM抗体を検出した。検査室の試験では、ELISA試験でIgG、IgM抗体の検出、逆転写PCRでウイルス遺伝子検出を行い、さらに

(4 ページに続く)

(3 ページから続く)

ウイルス分離を実施した。その結果、2患者材料からウイルス分離に成功。増幅されたウイルス核酸は、1999年Malaysiaの流行時に分離されたNipahウイルスのものと95%の相同性を持ち、すなわちNipahウイルスが本流行の原因なることを証した。

本報では、流行発生地に導入された流行拡大防止活動と、それ迄に得られた疫学所見について記述する。

『編集委註1: ICDDRは在Dhakaの International Centre for Diarrheal Disease Research, Bangladeshの略であるが、近年保健人口研究センターを含む新機構に変換したと思われる。』

流行に対応

流行に対する対応はBangladeshの保健省主導でされたが、そこではWHOおよび「世界流行への警告・対応網(Global Outbreak Alert & Response Network, GOARN)」の参加国に対し国際協力が求められた。流行に関する詳細な検査の必要性が強調され、最初の検討報告に従い国内および国際専門家による多機能検査チームが2月5日に結成され現地に展開された。この目的は：流行範囲の推定、汚染源の確定、予防と対処方法の勧奨。

調査

それ迄の疫学上の検討所見と、Bangladeshの最初の8症例における臨床所見などを参考とし、症例定義として3類型が採択された：suspect、推定¹；probable、疑似²；laboratory-confirmed、検査確認³。さらに、推定および疑似患者とされていても、若しそれから得られた病材がNipah に対しIgM抗体陰性の場合は“非症例”とする。『註2』

流行発生中心地を囲む Faridpur、Manikgonj、Rajbari 地区に、強力な推定脳炎症例通報システムを導入することで、通常の疫学調査が強化された。また全国土に広く及ぶIEDCRの影響力によって調査も強化された。

1. 推定(suspect) 症例とは、高熱患者であってかつ2003年12月15日以降次の独立した神経症状の1つ以上を示す者；異常精神状態、混迷、痙攣発作、意識喪失、頸部硬直、焦点(部分)脱力/麻痺；または高熱に加えて嘔吐ないし呼吸器症状か頭痛を持つ患者であって、かつ2003年12月15日以降に疑似ないし確診

患者と密接接触または日常活動を共にした者。

2. 疑似(probable) 症例とは、生死に拘わらず高熱を發した患者であってかつ2003年12月15日以降に次の独立した神経症状の1つ以上を示す者；異常精神状態、混迷、痙攣発作、意識喪失、頸部硬直、焦点(部分)脱力/麻痺；および2003年12月15日以降検査確診患者と同地区で生活した者。

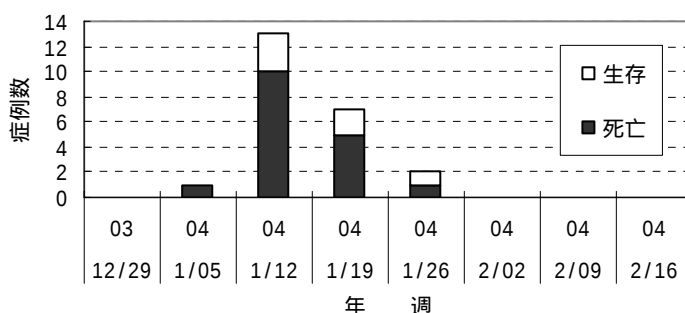
3. 検査確診(laboratory-confirmed) 症例とは、2003年12月15日以降Nipah IgM抗体陽性である全ての者。

『編集委註2: Suspect case、Probable case は一般的に、疑い例、可能性例と訳されているが、ここでは本話題誌の前例に沿って 推定症例、疑似症例とした。』

疫学

症例定義に基づいた疫学調査の記述：Nipah 症例とは疑似および検査確診症例の全てを指す。2月23日時点で23 Nipah症例(うち検査確診11症例)を6地区(Faridpur, Golpagon, Manikgonj, Joypurat, Naogaon, Rajbari)で確めている。23症例中17例が死亡(症例死亡率74%)。全流行地区で患者は地理的にも時間的にも集中して現れた。最初の確認患者が最初の症状を呈したのが2004年1月11日。確認患者の殆んどは(23例中20例)1月12日から25日までの間に発生していて、これは共通の感染源によることを示唆している(図1)。

図1. BangladeshにおけるNipah virus感染発症例数、週毎(2004年2月23日)



主発生地は12症例を出した Goalanda、Rajbari地区であり、そこでは集中的な調査が行われた。12例中9例は男性(75%)で19才以下であった。MalaysiaにおけるNipah流行で見られたところの、病気のブタまたは他の動物(5 ページに続く)

(4 ページから続く)

との関連性は、Bangladeshの症例においては全く見出せなかった。反対にGoalandaでは、幼い子供が日没前、樹から果物を集め食べていたことが判った。この知見は、果食コウモリ (*Pteropodidae*) が夜間食べた同一果実を介して感染が生じたのでは、という仮説を生み出した。

Goalandaにおいて調査チームにより種々の疫学的検討が行われた。これらには、感染に係わる危険因子検出のための症例・対照試験、一般住民での血清 (抗体) 陽転率検査による感染広がり状態の調査、回復期患者における抗体の動きとウイルス排泄期間の解析、などが含まれた。野外調査が終わりデータ解析が始まったところである。

臨床症状

確定診断された症例は殆どDhaka Medical College HospitalとDhaka Shishu Hospitalに移され、そこで所定の症例治療が行われた。検査確定Nipah患者11名において普遍的に見られた症状は次の通りであった：高熱 (11/11)、頭痛 (4/11)、嘔吐 (5/11)、目まい (5/11)、意識変調・全・部分意識喪失 (11/11)、昏睡 (9/11)、焦点神経症状 (3/11)、見当識障害 / 幻覚 (4/11)、痙攣発作 (8/11)、呼吸逼迫 (6/11)、咳 / 風邪 (3/11)。

患者治療と感染予防策

医療従事者を対象に院内感染予防を意図した、暫定的な“感染予防規準”が調査チームによって作成された。この規準は、患者の隔離方法、個人予防器具の装着、隔離看護法を強調し、さらに感染可能汚物の廃棄法を提示している。この暫定規準は現在、国際チームとWHO専門家による協同作業で改訂中。

標準化された患者治療指針が、国内および国際専門家の意見をもとに作成されつつある。この指針は、いろんなレベルの医療提供施設で実施可能なように、Nipah脳炎患者の治療における臨床症状と治療方針を、さらに広くウイルス性脳炎の症状に合わせた治療として組み込んだものである。

生態学研究

BangladeshにおけるNipahウイルスの、ヒトへの感染源さらに自然宿主を確かめたための生態学研究が行われた。チームは研究の銚先をGoalanda地区に絞り、流行した村の内外に棲む家畜、半家畜および野生動物から採材し

た。それは先のMalaysiaでのNipahウイルス流行における知験を重視したのである (例えば、Megachiropteran コウモリ、ブタ)。PteropusコウモリにNipah感染の事実を認めた過去の成績があるが、実験室の検討が現在SPB-CDCにおいて続行中である。

社会的動員と衛生教育

保健省とWHOチームは全ての関連情報を常法通りに公開した。それによって流行の状況および調査の推移が社会一般に定時的に開示されている。

疫学調査の結果から提案が出ている。すなわち、数々の衛生教育内容は衛生状態を向上させるように作られるべきである。例えば1次感染と疾患の伝播を防止するための、果物を食べる際 (食べる前の、洗い、皮剥き、料理) や家庭での手洗い、など。医学人類学者や社会的 (意識) 動員の専門家による支援がこれら情報作りに必要である。

Cluster of Nipah cases in Faridpur district, March April 2004

Faridpur地区におけるニパ患者集団発生、
2004年3-4月

4月19日Bangladesh保健省は、Nipah患者30名、内死亡18名を含む集団発生が3月13日から4月14日の間Faridpur地区で発生と発表した。CDCでの検査室試験で16例においてNipahウイルス感染を確認した。

流行はIEDCR、ICDDR、およびWHOの専門家による調査チームによって検討された。全例ともGuha Laksmipur村の住民が、この村に住み患者になった1人の精神指導者と密接な接触をもった者であった。発症患者との直接接触が疾病の伝播、流行の拡大役を演じたと考えられている。『註3』

調査チームは、Faridpurの種々の医療現場における地方医療従事者のために、流行阻止と安全な臨床治療の研究集会を立ち上げた。検査は続行中。

『編集委註3：ここでの記載および前出の疫学の項でも明確な記述はしていないが、ヒト-ヒト感染の介在が示唆されている。しかし医療従事者に感染例が出ていないことは、さらに広い考察を要すると思われる。』

結語

Meherpur (2001年) およびNaogaon (2003年)
(6 ページに続く)

(5 ページから続く)

における発生に続き、Bangladeshは又もやNipah流行に直面した。前2回と同様複数例で確定診断されているが、今回は推定症例が国内で更に広範囲に広がった。

検討が完了し防遏および予防対策が議論されるまで、調査チームは次項の暫定勧告を提議した。

- ・多方面機能が使える、対Nipah流行 機動隊を設立する；
- ・流行対策並びに家族、病院支援用の特別基金の設立；
- ・国内の全病院における院内感染予防のため緊急対処法の設定（患者隔離法、安全注射法、汚物安全廃棄法等）；
- ・予防法実施を薦める標語の作成：親族などを看護した後の手洗い、果物の洗いと食べる前の皮剥きまたは（加熱）料理。

勧告はさらに次項のような中・長期の活動も含む：

- ・流行検出および調査力の増強；
- ・基礎的検査支援の増強；
- ・Nipah検査診断機能のBangladeshへの移行；
- ・BangladeshにおけるPteropodidae（果食コウモリ）生態研究の継続実施。

2004年にBangladeshで患者治療に焦点を当てた国際集会、およびNipah、Hendraウイルスに関する研究会議をAustralia、Malaysia、Thailand、USAの協力によって開催することが計画されている。

WER編集ノート：WHOの後援のもと、流行防遏役の国際チームはIEDCRおよび保健省、農業省に協力した。国際チームの構成内容は、GOARNのメンバーおよび次の5カ国のチームとの協同体：Bangladesh (ICDDR、Dhaka)、France (EPINET、Lyon)、Malaysia (Univ. Malaysia Med. Centre、Kuala Lumpur)、United Kingdom (Health Protect. Agency、London)、United States (CDC、Atlanta)。

『ヘンドラ及びニパウイルスによる脳炎出現の経緯（これまでのまとめ）』

1. 1994年、オーストラリア：原因ウイルスはヘンドラウイルス。ヒトへの感染にウマが関与。自然界での宿主は果食コウモリが推定される。
2. 1998年、マレーシア：原因ウイルスは当初ヘンドラ類似ウイルスと考えられたが、その後の検索で異なるウイルスで、ニパウイルスであることが判明した。ヒトへの感染にはブタが関与。自然界での宿主は不明。
3. 2001年～2004年、バングラデシュ：原因ウイルスはニパウイルスと95%の核酸の相同性からニパウイルスとされている。ヒトへの感染におけるブタの関与は陰性。家族内での集団発生が見られるなど、流行疫学はマレーシアのケースと明らかに異なる。

編集後記

MalaysiaでもBangladeshでも、Nipahウイルス脳炎における症例死亡率の高さは驚異的である。要嚴重注意感染症である。自然界病原保有動物（宿主）はコウモリであるなら、輸入（密航、移入）に嚴重警戒という方途があり得るが、若しvectorが介在する（ようになる）と物事は面倒になる。また、もしdirectでもあったらとんでもないこと。このウイルスの我国への訪問・逗留は平にお断りしたいものである。

それにしても、対Nipah感染対策に近隣国である我国研究陣の関与（公式）がないのは寂しい限りである。研究者個人レベルでの活動は知られている。しかしアジアの先進国であるならば、国レベルでの人道支援、ひいては自国防衛の優先対象であって然るべきであろう。P4実験室稼動の問題からであろうか？

本号v5n2の発刊が編集委の都合で一ヵ月遅れました。お詫びいたします。

編集委員（万年和明、三舟求真人、大友信也）

本誌のバックナンバーは下記のホームページで読むことができます
<http://www.med.oita-u.ac.jp/infectnet/world.html>