

令和2年度動物由来感染症対策技術研修会

サル由来ウイルス感染症

国立感染症研究所
ウイルス第一部 福士秀悦
2020年10月23日



サルからヒトへの感染

マカク属	チンパンジー	ヒヒ
Bウイルス	サル免疫不全ウイルス	フォーミーウイルス
フォーミーウイルス	肝炎ウイルス	ポックスウイルス
サルD型レトロウイルス	伝染性軟属腫	黄熱ウイルス
SV40	ポックスウイルス	デングウイルス
サル免疫不全ウイルス	デングウイルス	
ポックスウイルス	エボラウイルス	
黄熱ウイルス		
デングウイルス		
エボラウイルス		

他、アメーバ赤痢、結核等

IASR Vol.26 No.8 (No.306) より。改変。



感染経路

- 病気になった野外サルとの接触
- ブッシュミート
- 飼育
- 医学実験（投与、解剖等）
- 不明



本日の話題

- 1) レストンエボラウイルスについて
- 2) Bウイルスについて



レストンエボラウイルスについて



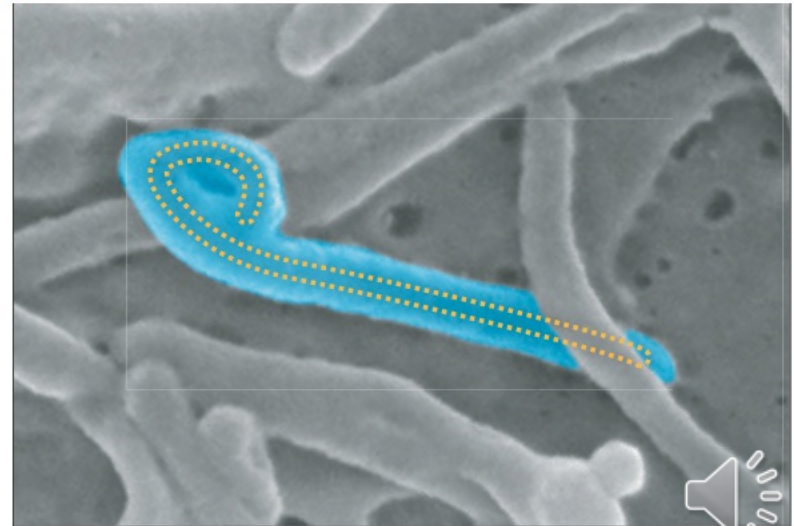
フィロウィルス科

➤ エボラウィルス属

- ザイールエボラウィルス (2014西アフリカ、2018DRC)
- スーダンエボラウィルス
- タイフォレストエボラウィルス
- ブンディブギョエボラウィルス
- レストンエボラウィルス

➤ マールブルグウィルス属

- マールブルグウィルス



フィロウィルス科

➤ エボラウィルス属

➤ ザイールエボラウィルス (2014西アフリカ、2018DRC)

➤ スーダンエボラウィルス

➤ タイフォレストエボラウィルス

➤ ブンディブギョエボラウィルス

➤ レストンエボラウィルス → サル、ブタ、ヒトに感染

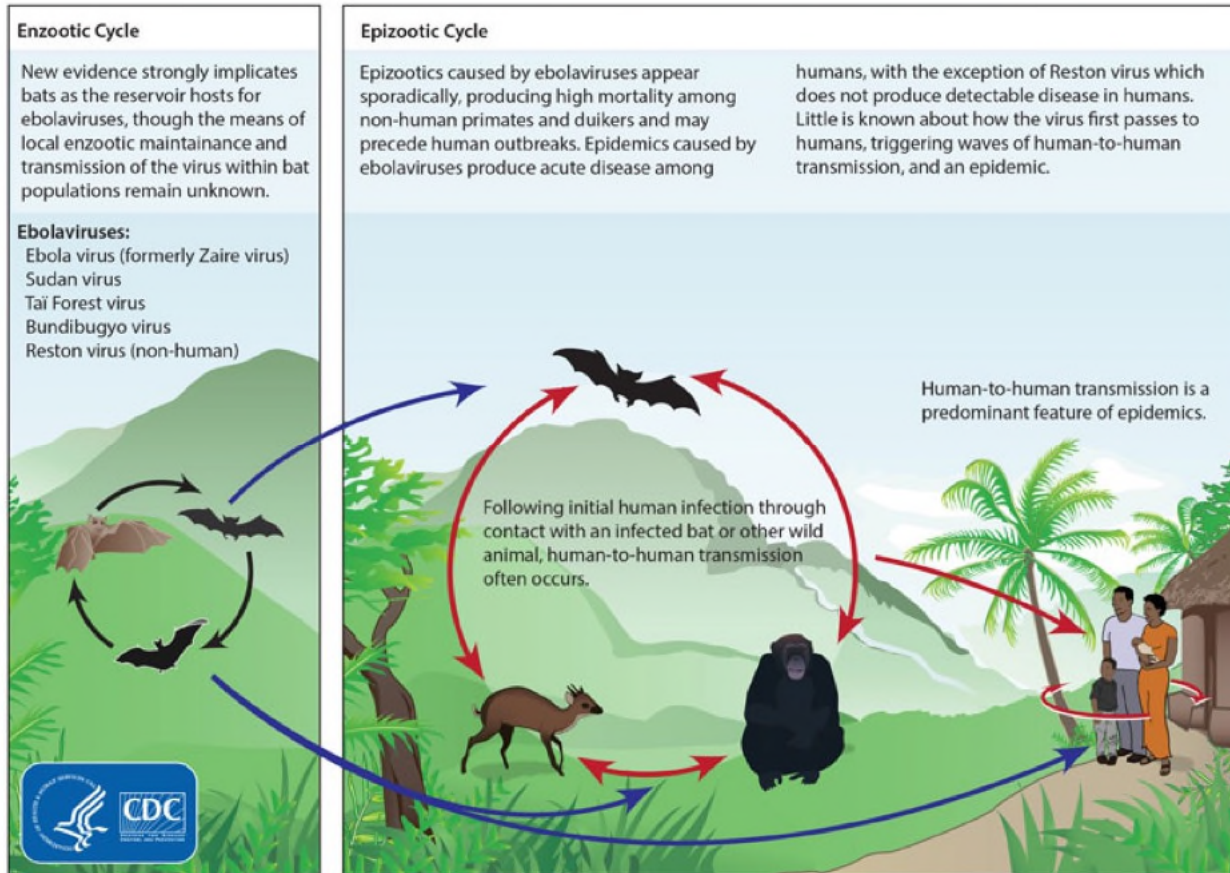
➤ マールブルグウィルス属

➤ マールブルグウィルス

種	症状
カニクイザル	致命的
アフリカミドリザル	不顕性
ヒト	不顕性
ブタ	単独では不顕性



エボラウイルスの生活環



血液、体液などの接触

コウモリ:自然宿主

森林サイクル:野生動物、霊長類

ヒトーヒト感染



Reston ebolavirus (RESTV)

- レストンエボラウイルス (RESTV) はカニクイザルに致死的な集団感染を起こすエボラウイルスである。1989年米国のバージニア州 レストンのサル検疫施設で**出血熱様の症状**を示したカニクイザルから最初に発見された。その後1990年米国、1992年イタリア、1996年米国で発生したRESTV流行もすべてフィリピンから輸入されたカニクイザルが原因。
- 2008年フィリピン、2011年中国の養豚施設でブタからRESTVが検出された。
- サル検疫施設、養豚施設でヒト感染例（サル、ブタが感染源か）
- ヒトへの病原性は低い（科学的根拠は？）



レストンエボラウイルスの流行 (~2011)

場所	年	動物種	ヒト感染例
フィリピン	1989-1990	カニクイザル	3
米国 (VA, PA)	1989-1990	カニクイザル	0
米国 (TX)	1989-1990	カニクイザル	4
イタリア	1992-1993	カニクイザル	0
米国 (TX)	1996	カニクイザル	0
フィリピン	1996	カニクイザル	1
フィリピン	2008	ブタ	6
中国	2011	ブタ	0

Discovery of Swine as a Host for the *Reston ebolavirus*

Roger W. Barrette,¹ Samia A. Metwally,^{1*} Jessica M. Rowland,¹ Lizhe Xu,¹ Sherif R. Zaki,² Stuart T. Nichol,² Pierre E. Rollin,² Jonathan S. Towner,² Wun-Ju Shieh,² Brigid Batten,² Tara K. Sealy,² Consuelo Carrillo,¹ Karen E. Moran,¹ Alexa J. Bracht,¹ Gregory A. Mayr,¹ Magdalena Sirios-Cruz,³ Davinio P. Catbagan,³ Elizabeth A. Lautner,¹ Thomas G. Ksiazek,^{2†} William R. White,¹ Michael T. McIntosh^{1*}

10 JULY 2009 VOL 325 SCIENCE

- 米国農務省の研究施設(FADDL) にフィリピンからブタ血清、組織が送られた。
- 豚繁殖・呼吸障害症候群ウイルス(PRRSV)、ブタサーコウイルスが分離された。
- Vero細胞 (PRRSVはnon-permissive) でCPEがみられた。
- 培養上清のマイクロアレイ解析でRESTVが検出された。
- RESTVが検出されたブタサンプルはすべてPRRSVも陽性であった。
- 養豚施設従事者141名中6名からRESTVに対する抗体が検出された。



最近の発生：フィリピン、2015年

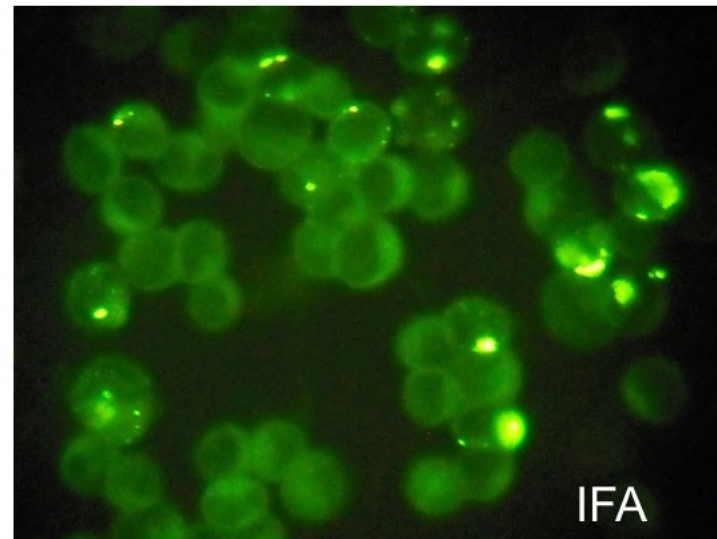
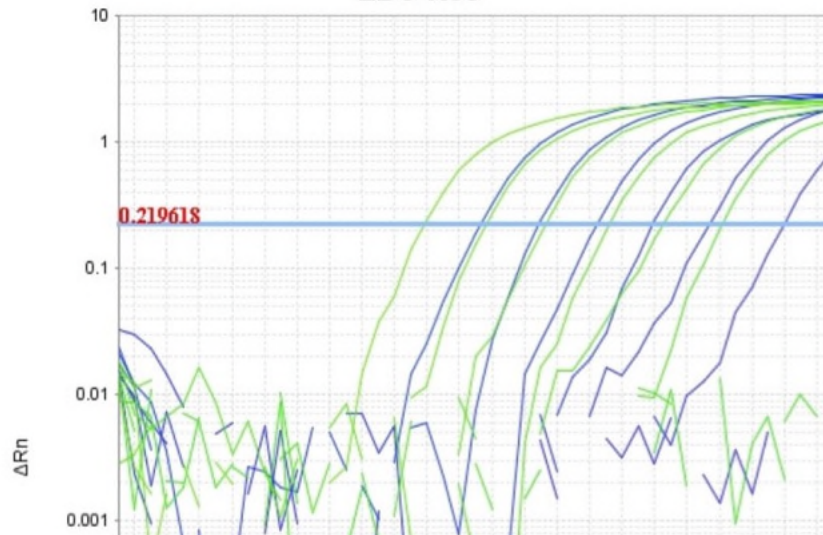
場所	年	動物種	ヒト感染例
フィリピン	1989–1990	カニクイザル	3
米国 (VA, PA)	1989–1990	カニクイザル	0
米国 (TX)	1989–1990	カニクイザル	4
イタリア	1992–1993	カニクイザル	0
米国 (TX)	1996	カニクイザル	0
フィリピン	1996	カニクイザル	1
フィリピン	2008	ブタ	6
中国	2011	ブタ	0
フィリピン	2015	カニクイザル	0

2015年の流行

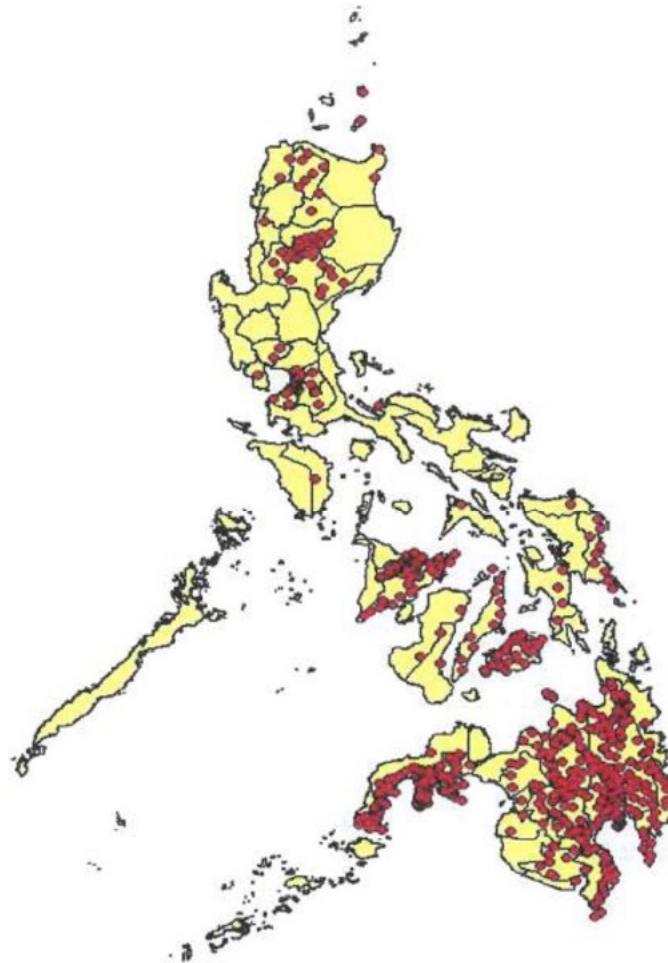
- 2015年8月フィリピンのサル検疫施設で6頭のサルが死亡
- 死亡したサルの剖検組織からRESTV PCR陽性、RESTV分離陽性
- 死亡個体以外からもPCR陽性、RESTV抗体陽性
- 麻しんウイルスとの重感染個体も確認された（ヒト→サル感染？）
- サル施設従事者のなかで抗体陽性例はなかった

Demetria et al, Emerg Infect Dis.2018

Amplification Plot (ΔR_n vs. Cycle)
EBO-Res



**FIGURE 2. DISTRIBUTION OF CONFIRMED* MEASLES CASES
PHILIPPINES, JANUARY 1 – JUNE 27, 2015 (n=595)**



**TABLE 2. CONFIRMED* MEASLES CASES AND DEATHS BY REGION
PHILIPPINES, 2014 vs. 2015****



2015年の流行

検疫施設

- 2重トラップ構造、最外部に防虫網使用
- 個別ケージ
- 害虫・害獣駆除対策
- 職員の各種予防接種、入退場時の更衣、手指消毒、シャワー等の手順書
- 来訪者の健康状態の確認、更衣手順書
- 敷地への車両の入退場管理
- どこからRESTVが侵入したかは不明

Demetria et al, Emerg Infect Dis.2018



Animal bldg.
Individual cage
個別ケージ



レストンエボラウイルス

- 感染経路不明
- 流行地でのスクリーニング検査の整備、研修



フィリピン熱帯医学研究所2018年6月



レストンエボラウイルス

- 感染サルを介して輸入される可能性がある
- ヒトにも感染する
- 早期探知（検疫体制、ウイルス検査法）

- **1種病原体（BSL4での取扱い）**
- ヒトの**RESTV**感染症は**1類**感染症「エボラ出血熱」
- サルの感染例も「エボラ出血熱」として獣医師による届出対象



参考

- レストンエボラウイルスに関するリスクアセスメント

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/a/vhf/ebola/1094-idsc/7170-reston-ebolavirus-ra20170608.html>

- レストンエボラウイルス (IASR Vol.32 p191-192:2011)

<http://idsc.nih.go.jp/iasr/32/377/dj3773.html>



Bウイルスについて



ヘルペスBウイルス（Bウイルス）

- B virus (通称)
- Macacine alphaherpesvirus 1 (正式ウイルス名)
- 二本鎖DNA(約157kb)、エンベロープ
- 潜伏感染、再活性化
- 4類感染症
- 特定3種病原体



ヘルペスウイルス科

α ヘルペスウイルス亜科

表1 ヒトおよびサル類を自然宿主とする主なアルファヘルペスウイルス亜科のウイルス

ウイルス名	通称名	自然宿主
Human alphaherpesvirus 1	単純ヘルペスウイルス1型 (HSV-1)	ヒト
Human alphaherpesvirus 2	単純ヘルペスウイルス2型 (HSV-2)	ヒト
Macacine alphaherpesvirus 1	Bウイルス, HV simiae	アカゲザル, カニクイザル
Cercopithecine alphaherpesvirus 2	SA8	アフリカミドリザル
Papiine alphaherpesvirus 2	Herpesvirus papio 2, Baboon herpesvirus 2	ヒヒ



Bウイルス取扱いマニュアル (国立感染症研究所)

25cm²程度のフラスコを使用した少量のウイルス培養はBSL3施設で、大量培養及び実験動物への接種はBSL4で行われることになっている。

ウイルス増殖速度は非常に速く、HSVに類似した細胞変性効果（核内封入体と多核巨細胞）を生じさせる。ウイルスは4℃では安定であるが、40℃を越す条件では失活しやすく、また70%エタノール液など有機溶剤で容易に感染性がなくなる。

Bウイルスを取り扱う場合には、抗ヘルペスウイルス剤を準備しておき、曝露があった時には、応急対応医師による薬剤投与等に関して予め定めておく。



B ウイルス

・ 宿主：主に東南アジア等に生息するマカク属サル

カニクイザル(*Macaca fascicularis*)、アカゲザル(*Macaca mulatta*)、ニホンザル(*Macaca fuscata*)等



・ 野生サル：マレーシア2009-2011、392 long-tailed macaques (*M. fascicularis*) : DNA39%陽性(尿、唾液)

Table 4. ELISA and PCR results for macacine herpesvirus 1 in macaques, by age, Malaysia, 2009–2011

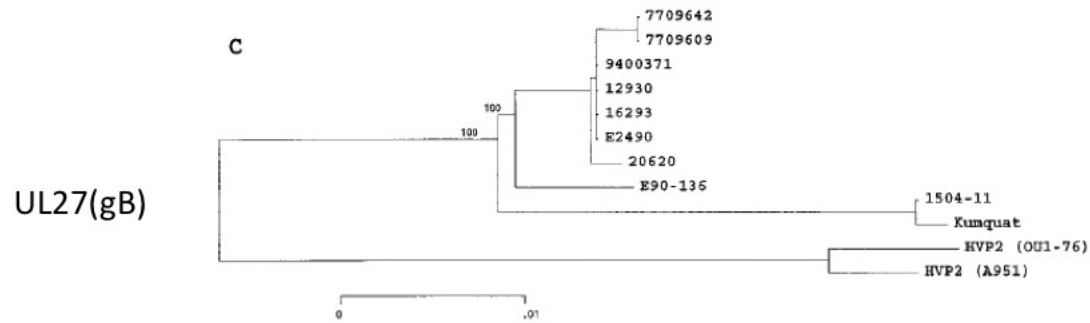
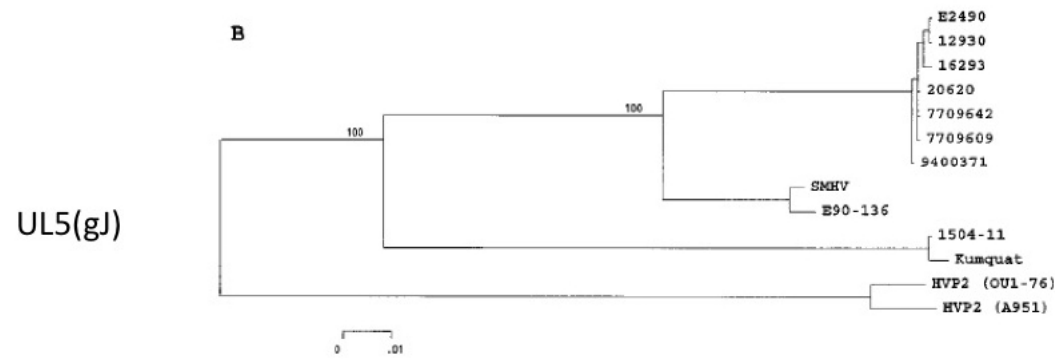
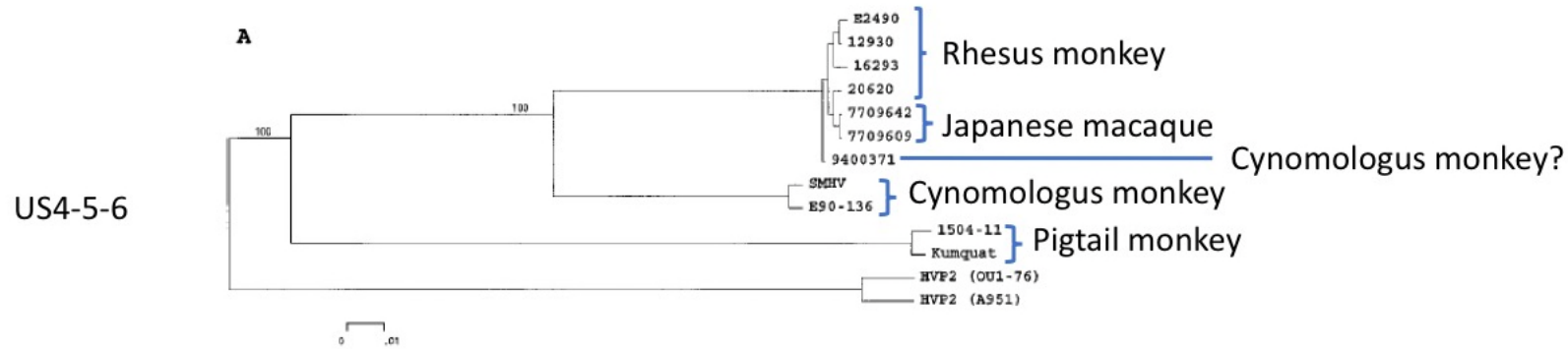
Age group, y	No. animals	No. (%) animals			
		PCR positive, ELISA positive	PCR positive, ELISA negative	PCR negative, ELISA positive	PCR negative, ELISA negative
Adult, >6	50	10 (20.0)	8 (16.0)	25 (50.0)	7 (14.0)
Subadult, 3–6	50	9 (18.0)	13 (26.0)	14 (28.0)	14 (28.0)
Juvenile, <3	49	4 (8.2)	15 (30.6)	11 (22.4)	19 (38.8)
Total	149	23 (15.4)	36 (24.2)	50 (33.6)	40 (26.8)

B ウイルス

動物における病原性

- ・ アジア産マカク：幼サル、免疫不全サルで発症することがある
口内炎、神経症状、全身感染
- ・ アジア産マカク以外のサル：致死感染
- ・ サル以外
 - ウサギ：感受性高い、致死感染起こる、潜伏感染：DRGよりウイルス分離
 - マウス：dose dependent、致死感染起こる、神経症状：BALB/c > C57BL/6
Bウイルスのstrainにより病原性異なる？ pig tail monkeyは病原性低い





Genotype

i) Rhesus及びJapanese macaque type

ii) Cynomologus monkey type

iii) Pigtail monkey type



B ウイルス病

- ・ ヒト : About 50 case(reports:26 case) in USA、 Canada
 - 主に北米(米国、カナダ)
 - 21/50人死亡
 - サルを用いた研究の従事者(研究者や飼育者)
- 初症例：
 - 1932年、Dr.William.B. Brebnerがポリオの研究中にアカゲザルに指を噛まれ急性髄膜脳炎を起こし死亡したのが初めての分離報告例
 - Human simplex virus(HSV)とは異なるサルのヘルペスウイルスとしてBウイルスと命名された(Albert B. Sabin and Arthur M. The Journal of Experimental Medicine 1933)
- ・ 原因
 - 咬傷、針刺し、ケージや培養容器による傷、感染サル体液の暴露（傷口）
粘膜暴露(眼)、人から人、潜伏感染？
- ・ 症状
 - インフル様症状、水疱性発疹、脳脊髄炎、神経症状
 - 適切な治療なし：無治療で70~80%致死率
→早期のアシクロビル投与により減少
 - 神経学的後遺症
- ・ 治療・予防
 - アシクロビル、ガンシクロビル投与
 - ワクチンなし



Table 1. Well-documented cases of B virus infection in humans.

Exposure	No. of cases	Reference(s)
Monkey bite	10	[4–11]
Monkey scratch	2	[4, 12]
Wound contamination with monkey saliva	1	[13]
Tissue culture-bottle cuts ^a	1	[7]
Needlestick injury ^b	2	[4, 14]
Possible aerosol ^c	2	[15, 16]
Cleaned monkey skull	1	[4]
Needle scratch and monkey bite	1	[4]
Cage scratch	2	[10, 17]
Possible reactivation of B virus	1	[18]
Human-to-human contact ^d	1	[10]
Mucosal splash ^e	1	[19]
Unknown	1	[20]
Total	26	

^a Cultures involved monkey kidney cells.

^b In one case, a needle had been used to inject the tissues around the eye, and, in the other case, a needle “may have been used previously to inject monkeys” [4, p. 974].

^c In one case, aerosol may have been generated during autopsies performed on macaques, and, in the other case, the patient presented with respiratory symptoms.

^d The patient applied cream to her husband’s herpes vesicles and to areas of her own skin that were affected by contact dermatitis.

^e The patient was splashed in the eye with material, possibly feces, from a macaque.

B ウイルス病

1932 最初の感染・死亡例 (William Brebner)

1934 病原ウイルスの分離、Bウイルスと命名 (Sabin,Wright)

ポリオワクチン
検定開始

→ 1950年代後半12例

1973~1987 2~3例に減少、ケタラール麻酔、スクイズケージ、
厚手の手袋等防護衣普及

レトロウイルスや
肝炎ウイルスの研究

↓ 1987 フロリダでの集団発生 (4例)、1例は人~人伝播
CDC: BV感染の予防と治療のためのガイドライン

1989 ミシガンでの集団発生 (3例)

1990 サルの健康管理獣医師の感染

1995 CDC: BV感染の予防と治療のためのガイドライン

↓ 1987-94: 実験室感染の
確認された5名が初期または
神経症状出現前に抗ウイル
ス薬治療を受け、2~3週間
で症状が軽くなる

1997 ヤーキス霊長類センターで眼からの致死感染
(フェイスシールドあり、保護ゴーグルなし)
→ 当初BV感染と診断されず

2002 CDC: Bウイルスへの暴露予防と治療に関するガイドライン



B ウイルス病

- ・ 2002年以降2例のみ？

- 検査報告1例

- 潜伏感染・再活性化症例:1981年に発症後回復した患者

- 左目にぶどう膜炎と網膜炎を発症(iOVS 2011 Vol52, issue14)

- ガイドライン(CDC)の遵守

- 感染の予防処置(サル取り扱い時、暴露時、感染後)、その評価及び治療に関する勧告であり、1987年を最初とし、1995及び2002年に感染事例に合わせて更新されている。

- BVフリーコロニーの作出

- 潜伏感染(低抗体価)サルによる影響

- 非常に稀な感染症ではあるが、サル取扱い従事者はサルがBウイルスを持っている可能性(潜伏感染、再活性化)を認識しておく必要。



2019年 日本国内で初症例及び2例目

- 鹿児島市の動物実験施設でサル実験従事者がBウイルスに感染した。現在加療中。
- 頭痛、発熱により病院を受診、感染研で確認検査を行った。
- 感染経路は明らかでない。
- その後の動物実験施設の調査でBウイルス感染疑い例が判明、感染研で検査し、2例目確認。



サル取扱従事者

- マカク属サルに咬まれることを含め、体液・排泄物や組織等に接触があり、症状からBウイルス感染が強く疑われる時には、急性期の血清や水疱性病変・咽頭拭い液・脳脊髄液などを採取し検査に供する。
- 症状がある場合もしくははない場合を問わずサルに咬まれたり、体液（尿・唾液ほか）を眼などに直接浴びる事故が発生した場合には、厳重に経過観察したり、抗ウイルス薬（アシクロビルやヤガンシクロビル）の予防投与を開始したりすることが重要である。
- 予防的抗ウイルス薬投与を2週間続けた患者で、Bウイルス感染症を疑わせる症状が認められなかった場合には、予防的抗ウイルス薬投与を中止する。Bウイルスに関するウイルス学的な検査を実施する必要はない。
- Bウイルス感染症と診断された患者で抗ウイルス薬による治療がなされても症状の改善が認められない場合には、薬剤耐性株の出現の可能性を調べるための検査を実施する。



Bウイルスの検査

- Bウイルス特異的PCR、ウイルス分離
脳脊髄液、患部水疱液、咽頭拭い液、生検
- 抗体検査：実施せず（研究段階）
単純ヘルペスウイルスと抗原性が似ているため鑑別が困難
- 病理組織からの抗原検出



感染症法に基づく消毒・滅菌の手引き

- 《四類感染症のウイルスについて》
- ウイルスは、脂質を含むエンベロープと呼ばれる膜で包まれている場合と、エンベロープを持たない小型球形ウイルスに分類できる。消毒薬による不活性化を受けやすいか抵抗性かの違いは、エンベロープを有しているかどうかにより異なり、**一般的にエンベロープを有するウイルスは消毒薬に対して感受性である。**多くのウイルスは 56°C・30 分でカプシド蛋白質が変性して不活性化される。エーテル、クロロホルム、フルオロカーボンなどの脂質溶剤により、エンベロープを持つウイルスは容易に不活性化される。



参考

Bウイルスについて（国立感染症研究所）

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/470-b-virus-info.html>

病原体検出マニュアル（国立感染症研究所）

<https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/Bvirus20200109.pdf>



ご静聴ありがとうございました

