

ハンタウイルス感染症

有川二郎

北海道大学大学院医学研究科微生物学講座

要 約

腎症候性出血熱 (HFRS) とハンタウイルス肺症候群 (HPS) は、ハンタウイルスを原因とし、げっ歯類を自然宿主とする人獣共通感染症である。ウイルスの型毎に異なった種類のげっ歯類が自然宿主となり、このため、HFRS はユーラシア大陸全域で、HPS は南北アメリカ大陸全域で流行がある。実験用ラットが感染し、実験室型流行の原因ともなり、ラットにおいてモニタリング対象病原体である。本稿では、HFRS と HPS の概要および、昨年 (2012 年)、米国ヨセミテのキャンプ地で流行した HPS の状況について紹介する。

1. はじめに

ハンタウイルスは、腎症候性出血熱 (hemorrhagic fever with renal syndrome: HFRS) [1] とハンタウイルス肺症候群 (hantavirus pulmonary syndrome: HPS) [2] の原因ウイルスである。両疾患を合わせてハンタウイルス感染症と総称する。ハンタウイルスはげっ歯類を自然宿主とすることから、本症は感染症法では動物由来感染症として四類感染症に分類され、診断した医師には届出基準に従って直ちに保健所に届ける義務がある [3]。ドブネズミや野ネズミを感染源として世界各地で本症の発生報告があり、げっ歯類媒介性人獣共通感染症として公衆衛生的にも重要な疾患である。また、ソウル型ハンタウイルスは、実験用ラットに感染し、実験室型 HFRS 流行を引き起こす。我が国でも 1980 年代に報告されたが、1985 年以降、発生は報告されていない [4]。しかし、我が国や近隣アジア諸国の主な港湾地区に生息するドブネズミには感染例が現在でも存在し、潜在的な感染源として注意を払う必要がある [5]。また、ハンタウイルス感染ラットで継代されたあと、凍結保存されている癌細胞などは、ラットに接種されれば感染が再び成立すると考えられるため注意が必要である [4]。

本稿では、はじめにハンタウイルスとハンタウイルス感染症について概説したあと、2012 年 6 月に米国ヨセミテ国立公園で発生した HPS の流行について紹介し、本症のげっ歯類媒介性人獣共通感染症としての重要性を紹介したい。

2. ハンタウイルスとハンタウイルス感染症

ハンタウイルスはブニヤウイルス科ハンタウイルス属に分類される RNA ウイルスである。ウイルスの遺伝子型と血清型によって現在 23 のウイルス型 (種, species とも言う) に分けられている。その中で、ハンターン (Hantaan) 型、ドブラバ (Dobrava) 型、ソウル (Seoul) 型、プーマラ (Puumala) 型が HFRS の原因ウイルスである。また、シンノンブレ (Sin Nombre) 型、ブラック クリーク キャンナル (Black Creek Canal) 型、アンデス (Andes) 型およびラグナネグラ (Laguna Negra) 型等が HPS の主な原因ウイルスである。ウイルス型毎に異なった種類のげっ歯類を自然宿主としている。HFRS ウイルスと HPS ウイルスの自然宿主げっ歯類は、それぞれ旧世界と新世界に分かれて生息しているため、流行もそれぞれの大陸で発生する。ウイルス遺伝子と自然宿主動物の遺伝子の塩基配列に基づく進化系統樹がそれぞれほぼ一致することから、ハンタウイルスは現在の自然宿主動物が分化する以前から共通の祖先に感染し、それらの分化と共に進化 (共進化) してきたと考えられている [1, 2]。

HFRS はユーラシア大陸全域、特に中国とヨーロッパで合計年間数万人規模の患者が [1]、また HPS は南北アメリカ大陸全域で流行があり、北米では数十例、南米では数百例が毎年発生していると考えられている [2]。しかし、流行国から帰国後に発症する、輸入症例も報告されている [6, 7]。人への病原性の強

弱もウイルス型によって異なる傾向がある [2]。このため、流行ウイルスの型の特定は感染国や重篤度の類推に有効で、予防、診断や輸入症例に対する治療に重要な情報を提供する。

げっ歯類はハンタウイルスに不顕性に持続感染し、糞尿中にウイルスを排泄する。その飛沫が感染源となってげっ歯類間、及び人に呼吸器感染する。人から人への伝播は、通常、成立しないと考えられている。ダニ等の節足動物がベクターとなって伝播する可能性が示唆されているが、確認されていない。近年、トガリネズミ目に分類される小動物（モグラ科やトガリネズミ科等の以前は食虫類に分類されていた種類）から、HFRS や HPS ウイルスとは抗原的にもまた、遺伝的にも大きく異なるハンタウイルスが多数発見された。しかしヒトの疾患との関連は不明である [8]。

3. HFRS と HPS の症状

いずれも発熱、頭痛、筋肉痛などのいわゆるインフルエンザ様症状を共通に示すが、その後の症状は HFRS と HPS で大きく異なる。HFRS では蛋白尿や乏尿等の腎機能障害と重症例では皮下や全身の諸臓器からの出血が顕著である。死亡率は重症例の 10% 程度と報告されている [1]。一方、HPS は肺水腫（呼吸困難）とショックを特徴とし、急性の経過をとることが多いため、約 30% に達する高い死亡率を示す [2]。いずれの疾患も治療法は対症状療法による。HFRS ワクチンが韓国や中国で開発されている。HPS ワクチンは研究中であるが、抗原性の相違から、HFRS のワクチンでは HPS の交差防御免疫は誘導出来ない。

診断は、届出基準 [3] に従い、臨床症状と病原体の検出（ウイルス分離）、病原体の遺伝子検出（PCR 法）および病原体に対する抗体検出（ELISA、免疫蛍光抗体法（IFA）もしくはイムノクロマト法により抗ハンタウイルス IgM、IgG 抗体検出）により病原診断を行う。臨床的に本症が疑われる場合、国立感染症研究所に連絡しウイルス学的検査を依頼する。本症は我が国では近年発生がないことから、診断に際しては、げっ歯類との接触の有無や流行国旅行の事実などに関して質問することが必要である。詳細は引用文献を参照されたい [9, 10, 11]。

一方、自然感染ラットは血中には高い力価の抗体（中和抗体）を保有しつつ、全く不顕性に持続感染し、糞尿中や唾液中に終生、ウイルスを排泄する。すなわち不顕性に持続感染することが、ラットにおけるハンタウイルス感染の特徴である。ラットは、若干

過敏になるとの報告もあるが繁殖にも全く変化はなく、一般の飼育作業中に本ウイルス感染に気づくことは出来ない。このため、知らない間に感染が拡大し、患者発生後にラットの血清調査を行うことによって感染の存在を知ることとなる [4]。

実験感染や自然感染ドブネズミを用いた疫学的研究から、哺乳ラットは移行抗体によって感染母ラットからの感染から防御され、また経胎盤感染は成立しないと考えられている。しかし、実験的に哺乳ラットに感染させると、中枢神経（脳）内でウイルスが増殖して全身感染後死亡する。これは、免疫系が未成熟なためにウイルス感染が速やかに全身に拡大するためと考えられている。一方、成熟ラットに実験的に感染させても、一過性感染のみで耐過、回復する。この点は、自然感染ドブネズミ（離乳後水平感染したと考えられるが、持続感染している）の病態と異なる点である。自然感染ドブネズミは高い中和抗体存在下で持続感染していることから、何らかのメカニズムで細胞性免疫が抑制され体内からハンタウイルスの排除が起こらないためと考えられているが、詳細なメカニズムは不明である [12]。

マウスの自然感染についてはほとんど報告がない。しかし、実験的にハンタウイルスを接種すると、ラットにおけると同様、哺乳マウスでは致死感染を起こす。しかし、成熟マウスに接種しても持続感染は起こさず一過性感染で耐過する。さらに、免疫不全動物であるヌードマウスや SCID マウスに接種した場合や、哺乳マウスに致死量以下接種した耐過例では長期間ウイルスが持続することが明らかになった。これらのマウスを用いた成績から、宿主の免疫反応の開始時期や程度とウイルスの増殖速度（免疫反応の開始が遅いと、結果的に増殖量が大きい）のバランスによって、免疫の抑制が誘導され、長期間感染が持続するものと考えている。同じくマウスを用いた成績では、ハンタウイルス特異的細胞性免疫の誘導が抑制されていることが示された [13]。

4. 診断法

感染ラットは高い抗体価を示すので、抗体検出による血清診断が一般的である。ELISA キットが市販されている。しかし、一般的に血清診断では低力価抗体と非特異反応とを 100% 区別することは理論的に不可能である。このため、ペア血清での判定、蛍光抗体法や Western blot 法等の他試験法の成績を総合的に組み合わせてより確実な診断をすることが望ましい。それらの診断は専門検査機関等で行う。HFRS に限らず、人獣共通感染症の診断では、診断に絶対

的な信頼性を求めがちである。しかし、血清診断法の原理と限界を理解し、血清診断成績と疫学的状況を組み合わせる等して総合的に判断すべきである。動物実験施設のラットにハンタウイルス抗体陽性例が検出された場合の対応については、参考文献を参照されたい [11]。

人の診断用の抗体検査キットは我が国では市販されていない。疑わしい症例については、四類感染症の診断基準に基づき、各地域の保健所等と相談のうえ、国立感染症研究に検査を依頼する。

5. 米国ヨセミテ国立公園での HPS 流行

米国 CDC は、ヨセミテ国立公園内のカーリー村の“Signature Tent Cabins”に、2012年6月に宿泊した者から、4例（うち1例は疑似症例）が HPS を発症し、うち2例が死亡したことを発表した [14]。10月1日現在、最終的に、10例 [カリフォルニア州 (8)、ペンシルバニア州 (1) およびバージニア州 (1) からの訪問客] が HPS 症例と確定され、3例が死亡した。10例中9例はカーリー村の“Signature Tent Cabins”に宿泊し、残りの1例は、約15マイル離れた別の2カ所のキャンプ場に宿泊したことが分かった。ヨセミテを訪問する観光客は、米国人の観光客が大半であるが、年間数百万人にのぼり、今回のテントサイト滞在該当事者だけでも、39カ国、数千人と発表された。

CDC は、当キャンプに滞在した者への注意喚起とホームページを通じての注意喚起ならびにハンタウイルスと HPS に関する情報を提供した。幸い、上記症例以外に新たな症例の報告はない。北米では、シカシロアシマウス (*Peromyscus maniculatus*) という小型のネズミがシンノンブレ型ハンタウイルスの自然宿主となり、北米のほぼ全域に分布している。ヨセミテ国立公園のあるカリフォルニア州には、これまでも HPS の報告があり、ヨセミテ公園でも2000年と2010年にそれぞれ1例のハンタウイルス感染者が報告されている。今回の流行の原因は不明だが、特定のキャンプ地に発生が集中していることから、テントの汚染や感染ネズミの侵入が示唆されている。

米国保健社会福祉省より我が国の厚生労働省に対して、6月10日から8月24日までの間、同公園内のカーリー村の“Signature Tent Cabin”に宿泊した者（日本人、数十人）に感染の可能性があること、及び米国国立公園管理局から該当する日本人宿泊者に個別に連絡をしている旨の連絡があった。これを受けて厚生労働省結核感染症課は、各都道府県等の衛生主管部に、該当する連絡があった場合、結核感染症課まで連絡するよう通知をした。幸い、8月24日以降、

潜伏期6週間を経過して該当症例の連絡はなく、日本人への感染はなかったものと判断された。また、米国以外からの滞在客での発生もなかった。

6. おわりに

以上、HFRS と HPS の概要および、2012年、米国ヨセミテのキャンプ地で流行した HPS の状況について紹介した。我が国での HFRS の発生は、実験動物由来であり、1984年の発生以降報告はない。しかし、主な港湾地区に生息するドブネズミはソウル型ハンタウイルスに高率に感染している。ソウル型ウイルスは、以前、実験室型流行を引き起こしたのと同じウイルスであり、潜在的な感染源として注意する必要がある。また、我が国の近隣諸国は HFRS の流行国であり、感染齧歯類の持ち込みも考慮しなければならない。HPS に関しては、チリへの旅行者が帰国後（カナダ、フランス）に発症する輸入感染症例も報告されている [6, 7]。近年、欧州北部（フィンランド） [15] や中央部（ロシア、ドイツ、ベルギー） [16] では、温暖化の影響と推察される森林地帯での木の実の豊作が原因で、げっ歯類の繁殖増加とそれに伴う HFRS 流行の拡大が問題となっている。さらに、今回のヨセミテでの流行に示される様に、世界的な観光地で流行が発生した場合、感染の可能性がある者が世界的に分散する場合のあることを示した。このように、ハンタウイルス感染症の流行は、地球規模での気候変化や人の社会活動と関連する典型的な人獣共通感染症であり、新たな診断法の開発や早期診断により、本症の予防と対応に今後も注意を払う必要がある。

引用文献

1. 有川二郎, 他. 1986. 腎症候性出血熱. ウイルス 36: 233-251.
2. 有川二郎. 1996. ハンタウイルス感染症. ウイルス 46: 119-129.
3. 厚生省. 1999. 感染症新法に基づく医師からの都道府県知事等への届出のための基準について (平成11年3月30日 健医感発第46号 各都道府県・各政令市・各特別区衛生主管部 (局) 長宛 厚生省保健医療局結核感染症課長通知).
4. Kawamata, J., Yamanouchi, T., Dohmae, K., Miyamoto, H., Takahashi, M., Yamanishi, K., Kurata, T., and Lee, H.W. 1987. Control of laboratory acquired hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in Japan. *Lab. Anim. Sci.* 37: 431-436.

5. Lokugamage, N., Kariwa, H., Lokugamage, K., Iwasa, M.A., Hagiya, T., Yoshii, K., Tachi, A., Ando, S., Fukushima, H., Tsuchiya, K., Iwasaki, T., Araki, K., Yoshimatsu, K., Arikawa, J., Mizutani, T., Osawa, K., Sato, H., and Takashima, I. 2004. Epizootiological and epidemiological study of Hantavirus infection in Japan. *Microbiol. Immunol.* 48: 843–851.
6. Murgue, B., Domart, Y., Coudrier, D., Rollin, P., Darchis, P., Merrien, D., and Zeller, H. 2002. First reported case of imported hantavirus pulmonary syndrome in Europe. *Emer. Infect. Dis.* 8: 106–107.
7. Reynolds, S., Galanis, E., Kraiden, M., Morshed, M., Bowering, D., Abelson, W., and Kollmann, T. 2007. Imported fatal hantavirus pulmonary syndrome. *Emer. Infect. Dis.* 13: 1424–1425.
8. Kang, H.J., Bennett, S.N., Sumibcay, L., Arai, S., Hope, A.G., Mocz, G., Song, J.W., Cook, J.A., and Yanagihara, R. 2009. Evolutionary insights from a genetically divergent Hantavirus harbored by the European common mole (*Talpa europaea*). *PLOS ONE* 4: e6149.
9. Lee, J.S. 1998. Clinical manifestations and treatment of HFRS and HPS. pp. 17–38. *In: Manual of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome and Hantavirus Pulmonary Syndrome.* (Lee, H.W. *et al.* eds.), WHO Collaborating Center for Virus Reference and Research (Hantavirus), Seoul.
10. 人獣共通感染症の検査体制に関する打合せ会編. 2001. 流行性出血熱（韓国型出血熱）予防指針
11. 国立大学動物実験施設協議会, 公私立大学実験動物施設協議会編. 大学等における腎症候性出血熱予防指針.
12. 堂前嘉代子, 西宗義武. 1993. 腎症候性出血熱ウイルスの実験ラットにおける伝播様式について. *アニテックス* 5: 290–293.
13. Taruishi, M., Yoshimatsu, K., Araki, K., Okumura, M., Nakamura, I., Kajino, K., and Arikawa, J. 2007. Analysis of the immune response of Hantaan virus nucleocapsid protein-specific CD8+ T cells in mice. *Virology* 365: 292–301.
14. CDC ホームページ. <http://www.cdc.gov/hantavirus/outbreaks/yosemite-national-park-2012.html>
15. Makary, P., Kanerva, M., Ollgren, J., Virtanen, M.J., Vapalahti, O., and Lyytikäinen, O. 2010. Disease burden of Puumala virus infections, 1995–2008. *Epidemiol. Infect.* 138: 1484–1492.
16. Tersago, K., Verhagen, R., Vapalahti, O., Heyman, P., Ducoffre, G., and Leirs, H. 2011. Hantavirus outbreak in Western Europe: reservoir host infection dynamics related to human disease patterns. *Epidemiol. Infect.* 139: 381–390.