

2. クリミア・コンゴ出血熱

西條 政幸, 森川 茂, 倉根 一郎

国立感染症研究所ウイルス第1部

クリミア・コンゴ出血熱 (Crimean-Congo hemorrhagic fever, CCHF) はブニヤウイルス科ナイロウイルス属に分類される CCHF ウイルス感染による出血熱である。日本には存在しない感染症で、日本人にはなじみの薄い感染症である。しかし、CCHF ウイルスを含む出血熱ウイルスが我が国にも輸入される危険性があることから、ウイルス性出血熱の流行に対する備えは重要である。国立感染症研究所では、CCHF ウイルスを含む出血熱ウイルス (エボラウイルス, マールブルグウイルス, ラッサウイルス等) の組換え核蛋白を抗原とした抗体検出システムや抗原検出システムが開発され、将来ウイルス性出血熱が国内で発生した場合に正確な診断が行えるように備えられている。また、これらの手法を用いて、中国新疆ウイグル自治区の CCHF に関する臨床的・疫学的研究を行っている。ヒトでの CCHF ウイルス感染症は、人々の生活環境、生活様式、宗教、職業、そして、経済に深く関わっている。本稿では、国立感染症研究所で開発された CCHF の診断症を紹介する。また、新疆ウイグル自治区における CCHF に関する研究成績を紹介し、CCHF ウイルス感染症の予防について考察した。

はじめに

ブニヤウイルス科ナイロウイルス属に分類されるクリミア・コンゴ出血熱 (Crimean-Congo hemorrhagic fever, CCHF) ウイルスのヒトにおける感染症は、特徴的症状として出血熱症状を呈することが多く、また、その致死率が高く、CCHF と呼ばれる。我が国には CCHF は存在しない。また、CCHF は、通常、アフリカ大陸、中近東、中央アジア諸国の農村地区に発生する感染症であるため、我が国の研究者や臨床医にとって、なじみの薄いウイルス感染症のひとつである。

国立感染症研究所には高度安全研究施設が設置されているものの、その施設は高度安全研究施設として稼働されていないために、感染性 CCHF ウイルスは扱われることができない。そこで国立感染症研究所ウイルス第1部では、CCHF ウイルスを含む高度安全研究施設で扱われるべき

感染性のある出血熱ウイルスを用いることなく、ウイルス性出血熱を診断するためのシステムを開発し備えている¹⁾。

本稿では、CCHF ウイルス感染症について概説し、当研究室で開発された診断システム、そして、私たちが近年行っている CCHF の臨床的・疫学的研究によって得られた中国新疆ウイグル自治区における CCHF について紹介し、その上で海外での CCHF ウイルス感染予防について考察したい。

クリミア・コンゴ出血熱

1944～45年に中央アジアのクリミア地方で野外作業中の旧ソ連軍兵士の間で重篤な出血を伴う急性熱性疾患が流行した。この折に患者血液やダニからウイルスが分離され、クリミア出血熱ウイルスと命名された。その後、クリミア出血熱ウイルスが、1956年にアフリカのコンゴで熱性疾患患者から分離されたウイルス (コンゴウイルス) と同一であることが後に明らかにされ、CCHF ウイルスと名前が統一された。CCHF は、ブニヤウイルス科ナイロウイルス属に分類される CCHF ウイルスによる感染症である。CCHF ウイルスの生活環を図1に示す。CCHF ウイルスは、ダニ (特に *Hyalomma* 属) 間サイクルおよびダニと動物・家畜との間で維持されている。ヒトは感染ダニに咬まれたり、ウイルス血症を伴う動物の組織・血液に触れた

連絡先

〒208-0011 東京都武蔵村山字学園4-7-1

TEL : 042-561-0771

FAX : 042-565-3315

E-mail : msaijo@nih.go.jp

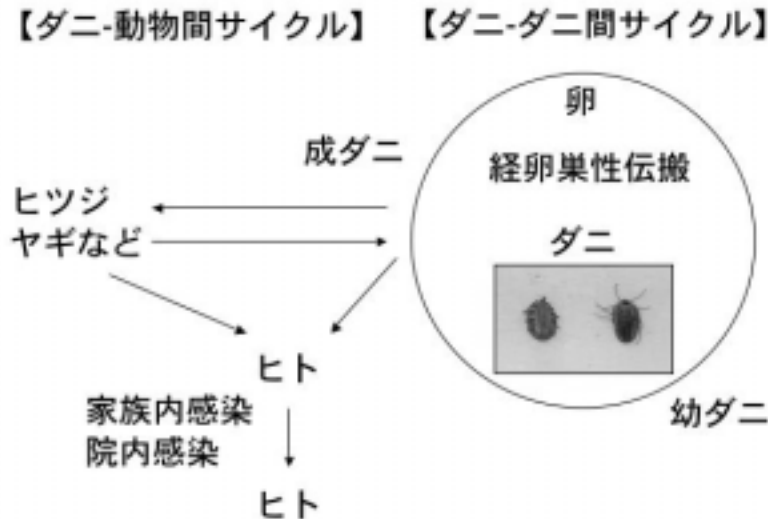


図1 CCHF ウイルスの生活環。

写真のダニは新疆ウイグル自治区で採取されたマダニ (*Hyalomma asiaticum*) である。

りして感染する。さらに、CCHF患者の血液や体液にもウイルスが含まれ、ヒト-ヒト感染による家族内・院内感染も起こる²⁻⁶⁾。

CCHFの死亡率は10～40%である。潜伏期間は2～9日で、潜伏期間が過ぎると、発熱、頭痛、背部痛などの非特異的症状が出現し、ついで四肢や体幹の紫斑や消化管出血(歯肉出血、吐血、下血、メレナ)が出現する。肝機能障害、腎機能障害を伴うことが多い。

リバビリンが *in vitro* でCCHFウイルスの増殖を抑制することが確かめられ⁷⁾、さらに、リバビリンによるCCHFの治療経験がいくつか症例報告されている^{5, 6, 8)}。しかし、リバビリンのCCHFに対する治療効果が科学的に証明された報告はなく、現在のところ、CCHFに対しては、特異的な治療法はないと言わざるをえない。輸液・輸血等の対症的治療法が主体となる。リバビリンは、CCHFに対する有効性は証明されていないものの、早期に投与開始されるべき薬剤と考えられる。

国立感染症研究所におけるCCHFの診断法

CCHFウイルスの組換え核蛋白を発現する組換えバキュロウイルスを作製し、組換え核蛋白を発現させ精製した。それを抗原としたIgG ELISAやIgM-capture ELISAにより、高い精度と感度でCCHF患者に出現するCCHFウイルスに対する抗体が検出されることが確かめられた⁹⁾。また、CCHFウイルスの組換え核蛋白を発現するHeLa細胞株を樹立し、それを抗原とした蛍光抗体法も開発されている¹⁰⁾。実際、この診断システムを用いてCCHFが正確に診断され、その有用性が確かめられている^{8, 11, 12)}。国立感染症研

究所では組換え核蛋白を抗原とした抗体検出法によるCCHFの血清学的診断が可能である。

ウイルス分離は、一般的には被験検体の乳飲み子マウス脳内への接種により行われるが、感度が劣るもののVero E6細胞を用いてウイルス分離も行われる。当研究室にはCCHFウイルスの核蛋白に対する抗体が準備されているので、これはウイルスが分離された場合のウイルス同定に用いられる。

ウイルス抗原(ゲノムを含む)検出による診断が、急性期CCHFの診断に有用である。Nested RT-PCR法およびウイルス抗原検出ELISA法が整えられている^{8, 13, 14)}。

CCHFの疫学

CCHFの分布は、宿主となるダニの分布と一致する。CCHFは、アフリカ大陸から中近東(ギリシャ、ユーゴスラビアなどの東ヨーロッパを含む)、中央アジア諸国、南部アジアに分布している。特にこれらの地域の僻地で流行する。CCHFウイルスに感染してCCHFを発症したとしても病院にアクセスできない人々も多いと考えられ、報告されているCCHF患者数は氷山の一角と考えられる。

流行地では、感染源となりうる動物・家畜・ダニに接触する機会の多い羊飼、酪農家、家畜市場や屠殺場のスタッフ、動物皮革加工職人などがCCHFウイルスに感染することが多く、これらの職業に就いている者たちは、ハイリスクグループと考えられる。また、CCHF患者が胃潰瘍の診断のもとに開腹術が施行され、その際、術者がCCHFウイルスに感染した例やCCHFと診断される前の患者に気管内挿管を施行した医師が感染した例が報告され

ている^{2,3,6)}.

新疆ウイグル自治区での CCHF の流行の実態

1966年に新疆ウイグル自治区で初めて CCHF ウイルスが分離同定される以前から、同地域では出血熱様疾患の流行が知られており、新疆出血熱 (Xinjiang hemorrhagic fever) と呼ばれていた。それが CCHF と同一疾患と確認されている現在でも、中国国内では新疆出血熱と呼ばれている¹⁵⁾。これまで同地域では 9 株の CCHF ウイルスが分離されているが、分離された地域はアフガニスタンとの国境に近い Kashgar 市から東に位置する Bachu 市と Akusu 市で患者、小動物 (long eared Jerboa) およびダニからウイルスが分離されている。これらの都市は、タクラマカン砂漠の中に点在するオアシスのひとつであり、古くからシルクロードの拠点として栄えてきた都市である。特に Kashgar 市には、歴史的建造物も多く、観光地としても有名であり、毎年多くの観光客が訪れている。この地域は、イスラム系住民が多く、その他、カザフ系住民、漢族など、多くの民族が住んでいる。

イスラム教を信じる人々の生活は、ヒツジとの関連が深い。市場では、ヒツジが売られ (図2A)、そこでヒツジが解体され、ヒツジ肉が売られている (図2B)。この地域での CCHF の流行は、同地域に CCHF ウイルスの宿主およびベクターである *Hyalomma* 属のダニが存在するためだけでなく、CCHF ウイルス感染ダニがヒツジに寄生し (図2C)、そして、日常生活において、人々はヒツジと深

く係わりをもっているからでもある (図 2 D)。

2001 年および 2002 年の春 (4~6 月) にかけて、著者らは CCHF の流行地に中国の共同研究者と共に赴いた。CCHF は、一年を通じてこの時期にだけ流行するという。2001 年には、Bachu 市近郊のある地域で CCHF と臨床的に診断された患者が約 60 人報告され、比較的大きな流行と考えられた。すべての患者に紫斑や下血といった出血熱症状が認められている訳ではなく、この時期に発熱などの症状が出現すると、住民は CCHF の致死率の高さのために、CCHF を疑い恐れるのである。住民の協力を得て、これらの患者の血液をいただき、ウイルス学的検査を行ったところ、約 1/3 の患者に IgM 抗体が検出された。つまり、約 20 人が CCHF ウイルス感染症による症状を呈したと推定された。その年の流行時には 3 名の方が死亡しており、死亡率は約 15% と考えられた。聞き取り調査をおこなっても、ダニから感染したのか感染動物 (ヒツジ) の組織や血液との接触を介して感染したのかは明らかにできていない。CCHF 患者が成人男性の場合、羊飼いを職業としているものが数名いた。一方、2002 年の流行では十数名の患者が報告され、ウイルス学的検査が行われたのはその内 12 名で、6 名の血液から CCHF ウイルスゲノムが nested RT-PCR 法で検出された。この年の流行では、患者の多くは女性であった。全例、ダニに咬まれたといった認識はもっていなかった。CCHF 患者の母から感染したと考えられた 4 歳女児も確認され、家族内感染の危険性が認識された¹¹⁾。

同地域のヒツジにはダニが寄生し、ヒツジの CCHF ウ



図 2 新疆ウイグル自治区の市場ではヒツジが売られ (A)、ヒツジが解体されヒツジ肉が売られている (B)。同地区にはダニ (矢印) が寄生したヒツジ (C) が放たれている (D)。このような環境が、CCHF の流行の背景のひとつである。

イルスに対する IgG 抗体保有率を調べたところ、約60%のヒツジが抗体を有していた¹⁶⁾。同地域のダニ (*Hyalomma asiaticum* など) から、ウイルスゲノムも検出される。このように、この地域では CCHF ウイルスがダニおよび家畜のヒツジの間に広く蔓延し、人々はヒツジとの深い係わりのある生活をしているために、CCHF 患者が毎年発生するものと考えられる。CCHF が春にのみ流行するのは、ダニの活動が高まる時期と仔ヒツジが増加する時期が重なることによるのではないかと考えられる。抗体を有しない仔ヒツジでは CCHF ウイルスに感染するとウイルス血症がおこる。つまり、仔ヒツジが増加する時期は、ウイルス血症をおこす個体が増加する時期であることを意味し、人々の生活圏に CCHF ウイルスの絶対量が増加するのである。新疆ウイグル自治区における CCHF の季節性はこのように説明される。

新疆ウイグル自治区で分離されたウイルス株および同地域で採取されたダニや患者から得られた CCHF ウイルスの部分遺伝子 (S-遺伝子) の塩基配列を用いた系統樹解析の成績によると、中国の CCHF ウイルス株すべてが他の地域の CCHF ウイルスとは独立したクラスターを形成した。また、他の地域の CCHF ウイルスは中国株の形成するクラスターには分類されなかった。このことは同地域では CCHF ウイルスは独自に進化していることを示唆する。さらに塩基配列により多様性のある M-遺伝子の塩基配列を用いた系統樹解析の成績によると、新疆ウイグル自治区の CCHF ウイルスは、パキスタン、ウズベキスタン、タジキスタンで分離された CCHF ウイルスと近縁のウイルスであることが明らかにされた。新疆ウイグル自治区での CCHF ウイルスの進化に重要な示唆を与えてくれる成績である。

海外での CCHF ウイルス感染予防

上に記したように、ヒトが CCHF ウイルスに感染するのは感染ダニに咬まれる場合やウイルス血症を伴う患者や家畜と接触する場合である。実際、流行地に赴いて CCHF の流行について詳細に調査すると、CCHF の流行地は限局的なようである。職業の上で家畜を扱う場合、CCHF 流行地の医療機関で患者の治療に携わる場合、観光等でダニに咬まれる危険性の高いところに行く場合に、CCHF ウイルスに感染する可能性が生じる。これ以外の状況では CCHF ウイルスに感染する危険性はないであろう。上記の CCHF ウイルスに感染する可能性が生じる状況にある場合には、感染予防に努める必要がある。特に流行地ではダニに咬まれないようにすること、動物の組織を扱ったり、または、患者に接したりする職業に就いている場合には、適切な予防措置を講ずることが必要である。

おわりに

本稿では、これまでの私たちの CCHF ウイルス感染症に関する研究成果を踏まえて、CCHF について解説した。国際交流・物流がいつそう盛んになると考えられ、それに従い我が国に存在しないはずの感染症が流行する危険性が高まる。そのため、我が国においても、ウイルス性出血熱を含む新興・再興感染症に対する情報収集、国際貢献、研究の推進が期待される。

謝辞

本論文に記載された CCHF ウイルス感染症に関する研究成績は、中国疾病予防センター (旧中国流行病微生物学研究所) の唐青博士およびそのスタッフ、研究に協力くださった新疆ウイグル自治区の関係者との共同研究で得られたものである。これらの方々に謝意を表する。

文 献

- 1) 森川茂, 西條政幸, 新倉昌浩, 倉根一郎. ウイルス性出血熱と我国における検査体制. ウイルス **51**, 215-224, 2001.
- 2) Burney MI, Ghafoor A, Saleen M, Webb PA, Casals J. : Nosocomial outbreak of viral hemorrhagic fever caused by Crimean Hemorrhagic fever-Congo virus in Pakistan, January 1976. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **29** : 941-947, 1980.
- 3) Suleiman MN, Muscat-Baron JM, Harries JR, Satti AG, Platt GS, Bowen ET, Simpson DI. : Congo/ Crimean haemorrhagic fever in Dubai. An outbreak at the Rashid Hospital. *Lancet* **2** : 939-941, 1980
- 4) van Eeden PJ, Joubert JR, van de Wal BW, King JB, de Kock A, Groenewald JH. : A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part I. Clinical features. *S. Afr. Med. J.* **68** : 711-717, 1985.
- 5) Fisher-Hoch SP, Khan JA, Rehman S, Mirza S, Khurshid M, McCormick JB. : Crimean Congo-haemorrhagic fever treated with oral ribavirin. *Lancet* **346** : 472-475, 1995.
- 6) Papa A, Bozovi B, Pavlidou V, Papadimitriou E, Pelemis M, Antoniadis A. : Genetic detection and isolation of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Kosovo, Yugoslavia. *Emerg. Infect. Dis.* **8** : 852-854, 2002.
- 7) Watts DM, Ussery MA, Nash D, Peters CJ. : Inhibition of Crimean-Congo hemorrhagic fever viral infectivity yields in vitro by ribavirin. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **41** : 581-585, 1989
- 8) Tang Q, Saijo M, Zhang Y, Asiguma M, Tianshu D, Han L, Shimayi B, Maeda A, Kurane I, Morikawa S. : A patient with Crimean-Congo hemorrhagic fever serologically diagnosed by recombinant nucleoprotein-based antibody detection systems. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* **10** : 489-491, 2003.
- 9) Saijo M, Qing T, Niikura M, Maeda A, Ikegami T,

- Prehaud C, Kurane I, Morikawa S. : Recombinant nucleoprotein-based enzyme-linked immunosorbent assay for detection of immunoglobulin G antibodies to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J. Clin. Microbiol.* **40** : 1587-1591, 2002.
- 10) Saijo M, Qing T, Niikura M, Maeda A, Ikegami T, Sakai K, Prehaud C, Kurane I, Morikawa S. : Immunofluorescence technique using HeLa cells expressing recombinant nucleoprotein for detection of immunoglobulin G antibodies to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J. Clin. Microbiol.* **40** : 372-375, 2002.
- 11) Saijo M, Tang Q, Shimayi B, Han L, Zhang Y, Asiguma M, Tianshu D, Maeda A, Kurane I, Morikawa S. : Possible horizontal transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus from a mother to her child. *Jpn. J. Infect. Dis.* **57** : 55-57, 2004.
- 12) Saijo M, Tang Q, Shimayi B, Han L, Zhang Y, Asiguma M, Tianshu D, Maeda A, Kurane I, Morikawa S. : Recombinant nucleoprotein-based serological diagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infections. *J. Med. Virol.* (in press)
- 13) Burt F J, Leman PA, Smith JF, Swanepoel R. : The use of a reverse transcription-polymerase chain reaction for the detection of viral nucleic acid in the diagnosis of Crimean-Congo haemorrhagic fever. *J. Virol. Methods* **70** : 129-137, 1998.
- 14) Rodriguez LL, Maupin GO, Ksiazek TG, Rollin PE, Khan AS, Schwarz TF, Lofts RS, Smith JF, Noor AM, Peters CJ, Nichol ST. : Molecular investigation of a multisource outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever in the United Arab Emirates. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **57** : 512-8, 1997.
- 15) Han L, Tang Q, Zhao X, Saijo M, Tao X. : Serologic studies of Xinjiang hemorrhagic fever in Bachu county, 2001 [in Chinese]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* **23** : 179-81, 2002.
- 16) Qing T, Saijo M, Lei H, Niikura M, Maeda A, Ikegami T, Xinjung W, Kurane I, Morikawa S. : Detection of immunoglobulin G to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in sheep sera by recombinant nucleoprotein-based enzyme-linked immunosorbent and immunofluorescence assays. *J. Virol. Methods* **108** : 111-6, 2003.

Crimean-Congo hemorrhagic fever

Masayuki Saijo, Shigeru Moriikawa, Ichiro Kurane

Department of Virology 1,
National Institute of Infectious Diseases,
Musashimurayama, Tokyo 208-0011
E-mail : msaijo@nih.go.jp

Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) is an acute infectious disease caused by CCHF virus (CCHFV), a member of the family Bunyaviridae, genus *Nairovirus*. The case fatality rate of CCHF ranges from 10-40%. Because CCHF is not present in Japan, many Japanese virologists and clinicians are not very familiar with this disease. However, there remains the possibility of an introduction of CCHFV or other hemorrhagic fever viruses into Japan from surrounding endemic areas. Development of diagnostic laboratory capacity for viral hemorrhagic fevers is necessary even in countries without these diseases. At the National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan, laboratory-based systems such as recombinant protein-based antibody detection, antigen-capture and pathological examination have been developed. In this review article, epidemiologic and clinical data on CCHF in the Xinjiang Uygur Autonomous Region, compiled through field investigations and diagnostic testing utilizing the aforementioned laboratory systems, are presented. CCHFV infections are closely associated with the environmental conditions, life styles, religion, occupation, and human economic activities. Based on these data, preventive measures for CCHFV infections are also discussed.

