

# 1. エボラウイルス病 終息に向けて

古宮 伸洋

日本赤十字社和歌山医療センター 感染症内科部

西アフリカで甚大な被害をもたらしたエボラウイルス病 (Ebola Virus Disease: EVD) 流行は対策強化の成果として現在のところほぼ終息している。

EVDに関する新たな知見が多く得られた一方で、不明な部分も多く残されている。エボラウイルスが患者体内に長期間存在し感染源になりうることが示されたがその機序は不明である。治療においては画期的な治療方法はなく、古典的な支持療法が基本となることには変わりはない。新しく開発されたワクチンは曝露後接種であっても高い有効性を示した。検査では迅速診断キットの開発が進められている。

現地では「患者発生ゼロの継続」を目標として、患者発生時の早期探知及び対応、医療施設における基本的な感染対策の強化が進められている。落ち着いた状況になりつつあるが、エボラ生還者 (Ebola survivor) が偏見や後遺症に悩まされている状況は続いている。

流行によって医療、経済や教育に至るまで社会全体がダメージを受けており、流行再燃のリスクも依然として存在している。保健医療システムを包括的に強固にすることが EVD を含めた様々な感染症の流行への備えとして望まれる。

## はじめに

2016年3月29日、世界保健機関 (WHO) は、西アフリカで甚大な被害をもたらしたエボラウイルス病 (Ebola Virus Disease: EVD) の流行に関して PHEIC (Public Health Emergency of International Concern: 国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態) の終了を宣言した。宣言後もわずかに患者は発生しているが、2013年12月に始まってから約2年間続いた流行の一つの区切りが付けられたことになる。この間に西アフリカでは28,000人以上の患者、11,000人以上の死亡者が報告された。

西アフリカで EVD が猛威を振るった2015年4月頃まで

の状況に関しては既に有馬らが本誌に報告しているため<sup>1)</sup>、本稿ではこの流行がコントロールされ始めた2015年以降から現在 (2016年4月執筆) に至る現地の状況、及び臨床研究で得られた知見を中心に述べる。

## 西アフリカでの EVD 流行

2013年12月、ギニア共和国から始まった流行は国境を超え、隣国のシエラレオネ、リベリアに広がっていった。2014年3月にギニアでの EVD 発生が探知されて以降、WHO を中心に流行国に対して国際的な支援が続けられていたが拡大を止めることは出来ず、2014年7月頃からはこれら3カ国の首都圏を中心に患者数が急速に増大し、周辺国 (マリ、ナイジェリア、セネガル) にも患者が認められるようになった。

流行当初は国際社会の反応は鈍かったが、欧米での患者発生などをきっかけに徐々に危機感が高まり、同年8月に WHO は PHEIC であるとの宣言を出した。流行規模が拡大したことで健康分野だけでなく経済、流通、教育など他分野に渡る大規模な支援、調整が必要となり、国連は WHO だけでは対応困難と判断し、2014年9月に国連エボラ緊急対応ミッション (UNMEER: UN Mission for Ebola Emergency Response) を立ち上げ、さまざまな国際機関に

## 連絡先

〒640-8558

和歌山県和歌山市小松原通4-20

日本赤十字社和歌山医療センター

TEL: 073-422-4171

FAX: 073-426-1168

E-mail: komiyanobuhiro@yahoo.co.jp

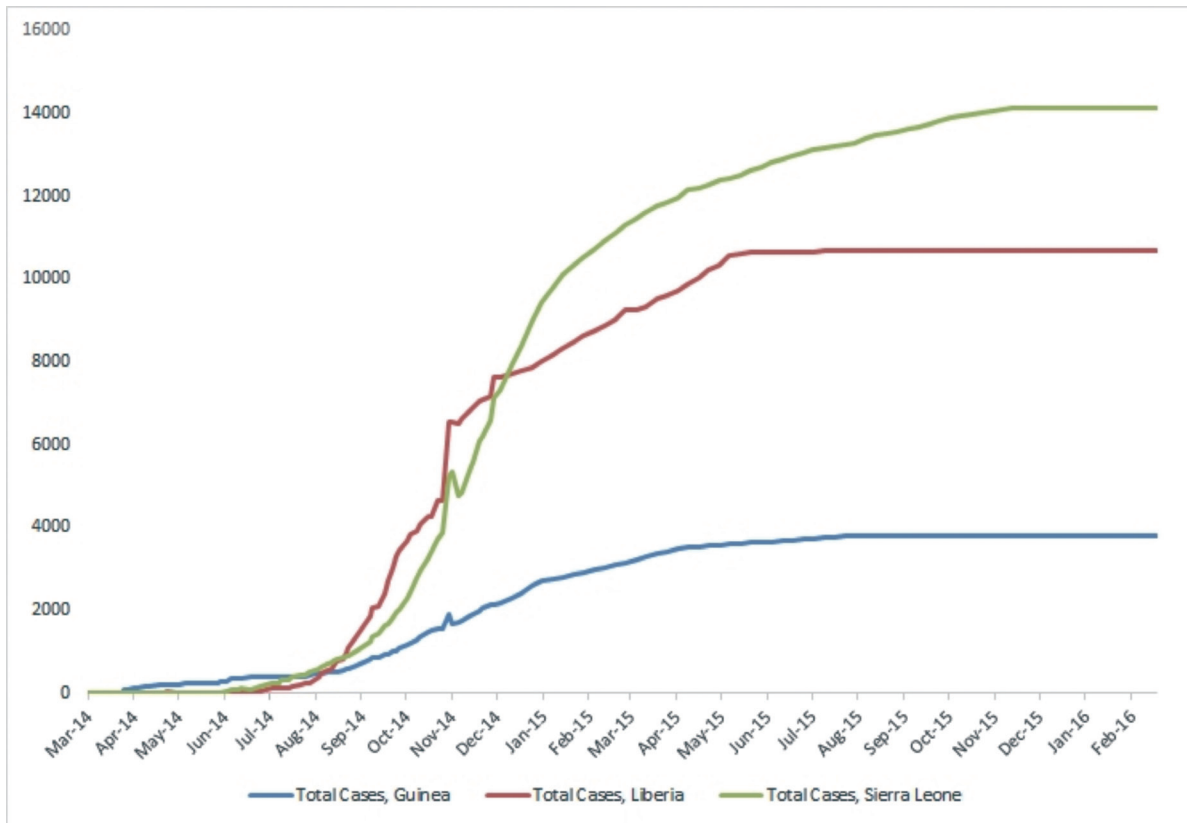


図1 2014年3月からの国別のEVD累積患者数（疑い例含む）

引用) 米国CDCホームページ:

<http://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/2014-west-africa/case-counts.html>

よる支援をリードするようになった。

UNMEERを中心とした対策の目標はまずは流行をスローダウンさせることであったが、エボラ治療施設の充実、啓発活動など様々な対策が奏功し、2014年11月前後をピークに以降の患者発生数は徐々に減少した(図1)。2015年に入り流行がコントロールされ始めたためUNMEERは2015年6月31日にその役目を終え解散した。その後、WHOや現地政府は「患者発生ゼロの継続」を目標として掲げ、住民啓発、サーベイランスシステム構築、医療機関の対応能力向上などの活動を継続している。

WHOは、EVDの最後の確定患者からウイルスが消失したことが確認されてから、42日間(最大潜伏期間の2倍)新たな患者発生がなかった場合に流行終息宣言を出すことにしている。2015年5月に最初にリベリアで終息宣言が出された。シエラレオネ、ギニアは限定された地域内で患者が少数発生する状況がしばらく続いたが、徐々にコントロールされるようになり同年11月にシエラレオネで、12月にはギニアでもそれぞれ終息宣言が出された。

しかしながら、終息宣言が出された以降もそれぞれの国で患者の再発生と再度の終息宣言が繰り返された。リベリ

アでは終息宣言が出された翌月の6月末には3名の患者が発生した。この患者の感染源は不明だったが、早期対応によりそれ以上の拡大を阻止することが出来た。その後しばらく患者発生はなく同年9月に2回目の終息宣言が出されたが、11月には再び3名の患者が発生した。この事例の詳細もはっきりはしていないが、EVDから回復した生還者(Ebola survivor)からの感染が疑われている<sup>2)</sup>。2016年1月には3回目の終息宣言が出されたが、4月にはギニアからリベリアに持ち込まれたと考えられる事例が発生した。ギニアでは2016年3月に8名の患者が発生し、前述のように国境を超えてリベリアに飛び火した。シエラレオネでは2016年1月に2名の患者が発生したが、それ以上の患者発生はなく3月17日に2回目の終息宣言を出した。

#### 終息宣言後の患者発生

いったん感染の連鎖を断ち切ったと思える状況でなぜ新たな患者が発生するのか。サーベイランス体制が不十分なことやEVD患者を隠す地域があることで潜在する感染の連鎖を探知出来ない可能性、コウモリなど自然界から新たにウイルスが持ち込まれた可能性などが考えられる

が、いくつかの事例では、EVD から回復した患者の体内にウイルスが長期間残存していることが原因である可能性が考えられている。エボラウイルスは眼房水や髄液などの部位で長期生存できることが知られているが、特に感染性の面から注目されているのは精液である。

2015年3月、リベリアの首都モンロビア近郊で44歳の女性がEVDと診断された。彼女は発症の13日前にエボラ生還者と性行為を行っており、性行為により感染したと考えられている。女性の発症を受けて発端となった生還者について精液のPCR検査を行ったところ陽性であった。実に発症後199日目にしてPCR検査が陽性であったことになる<sup>3)</sup>。ただし性行為により感染したという正式な論文報告はこのケース以外にないため、かなり稀なケースであると考えられる。PCR検査陽性であることと感染性とはイコールではなく、感染の危険がある期間についてはまだ不明であるが、生還者の精液検査をフォローした研究では少なくとも9ヶ月程度はPCR陽性が持続するケースがあることが報告されている<sup>4,5)</sup>。

女性の生還者からの感染例は報告されていないが、発症後33日目の膣分泌液がPCR陽性となったケースがある<sup>6)</sup>。発症後16ヶ月にわたって母乳中からPCR検査が陽性となったケースの報告があるため、WHOは母乳が出る患者には母乳のPCR検査を行うことを推奨している<sup>7)</sup>。

エボラウイルスが長期間、患者体内に残存することの出来るメカニズムに関しては明らかではないが、いずれの研究でも時間の経過とともに体内からウイルスは消失していくことを示しており、西アフリカでエボラ生還者から感染する危険性は今後低下していくと考えられている。

### 臨床研究の状況

西アフリカで臨床研究を進めることは大変困難であったと報告されている<sup>8)</sup>。困難であった理由として、診療録の記載などが不十分で信頼性の高いデータを得ることが出来ない場合があること、治療法の限られた致死率の高い疾患であるため倫理面の問題があったことなどが挙げられる。またエボラ治療施設に対する風説も流れるなど政府や海外支援団体に対して住民の不信感が強い地域もあった。このような背景のため多くの治療施設ではランダム化比較試験などを行うことは出来ず、観察研究が中心になった。

治療に関して、現在までに有効性を示すことの出来た特異的治療法はない。流行の後半になってファビピラビルと回復期血漿について過去の症例群 (Historical control) と比較する介入研究が行われたが、いずれも有効性を示すことが出来なかった<sup>8,9)</sup>。同様に脂質ナノ粒子を利用した siRNA 複合体である TKM-100802 も有効性を示すことは出来なかった<sup>10)</sup>。ZMapp を初めとするいくつかのモノクローナル抗体治療薬は期待されているものの生産量の問題などから大規模な研究に至っておらず、限られた症例数か

ら臨床的な有効性を示すことは困難であると考えられる。これらの薬剤はいずれも患者の治療効果を証明することが出来ていないが、理論的には発症後の使用では遅すぎる可能性があり、曝露後予防治療として使用された場合の有効性に関しては可能性を残している。

現在の見解では十分な補液などの支持的治療が治療の根幹である。西アフリカ現地でのEVDの致死率は37～74%であったが、欧米に搬送されて高度な医療を受けた27名のうち死亡は5名(致死率18.5%)であった<sup>11)</sup>。年齢や基礎疾患など患者背景に違いがあるため単純に比較することは出来ないが、集中的な循環呼吸管理をすることで致死率を下げる事が可能なことが示唆された。

治療効果の高い薬剤がない一方で、遺伝子組み換えウイルス (Recombinant Vesicular Stomatitis Virus) を利用したワクチンはEVD患者への接触者を対象に曝露後接種した研究で非常に高い効果が示した<sup>12)</sup>。この研究結果によって西アフリカでは患者発生時の封じ込め対策の一つとして接触者へのワクチン接種 (Ring vaccination) が行われるようになってきている<sup>13)</sup>。

検査診断ではPCR検査以外にもいくつかの検査法が開発されている。指先採血 (毛細血管) を検体とする ReEBOV™ 迅速診断キットは高い感度を示し<sup>14)</sup>、WHOも使用に関するガイダンスを公表した<sup>15)</sup>。唾液検体を用いる OraQuick® 迅速診断キットは、シェラレオネなどで研究も兼ねてEVD疑いの遺体のスクリーニング検査として使用されている<sup>16)</sup>。その他にも GeneXpert® を用いた検査などが開発されている<sup>17)</sup>。

### 流行終息後の現地状況

筆者は流行初期の2014年4月と流行ピーク期の同年9月にリベリアを、流行終息期の2016年3月にシェラレオネを訪問する機会を得た。

流行初期に地域を訪れた時には、実際の患者が周囲にいなかったこと、これまで西アフリカで流行したことの無い感染症であったことなどから、EVDの存在を認めない住民も多かった。流行ピーク期のリベリアでは一転して住民の間に感染への恐れと緊迫感が広がっており、神経質なまでに手を洗い、挨拶のための握手もしなくなっていた。ラジオニュースのほとんどはEVD関連であり、街中にはいたるところに啓発のためのポスターが貼られていた。しかし2016年3月のシェラレオネ訪問時にはそのような異常な緊迫感は既に認められなかった。首都フリータウンの空港での手洗い、健康状態チェックは依然として続けられていたが形式的なものでそれほど厳密に行っている様子ではなかった。啓発のためのポスターもあまり目立たなくなっていた。ただスーパーなど人の集まる施設の入り口には手洗いステーションが設置されており、手指衛生は習慣として根付いているようであった。



写真1) 地域診療所に設置されたEVD疑い患者スクリーニング施設

2016年に入ってから西アフリカでの感染の連鎖は基本的には断ち切ることが出来ているため、政府を主体とするEVD対策としては今後の散発事例発生時の早期探知及び対応、一般医療施設における基本的な感染対策の強化が求められていた。

早期探知のためにはサーベイランスの強化が必須であるが、シエラレオネのいくつかの地域では2014年末に米国CDCの支援の元にCEBS(Community Event Based Surveillance)と呼ばれるシステムが導入されていた<sup>18)</sup>。これはEVDを疑う事例が発生した時には、現場の担当者がスマートフォンなどで利用できるSMS(Short message service)を用いて簡単に地域の対応チームに報告することが出来るシステムであり、迅速な対応につながる事が期待されている。

患者発生がほとんどないため、筆者が訪問した2016年3月にはシエラレオネ国内で稼働しているエボラ治療施設は首都フリータウンに一つだけであった。EVDを疑う事例が発生した場合にはまず郡病院などに設置されているスクリーニング施設(写真1)、あるいは一時収容施設(Holding center)に収容することになっている。国内の複数箇所にPCR検査が行える検査施設が設置されているので検査は迅速に行うことが出来る。診断確定した場合には患者を前述のエボラ治療施設に搬送するというシステムになっている。

医療従事者はEVDに罹患するリスクが高いが、シエラレオネではエボラ治療施設で感染した医療従事者はわずか1割に過ぎず、多くは他の一般医療機関において感染したと報告されている<sup>19)</sup>。シエラレオネには1264の医療機関(病院は40施設)があり、2つの国立病院を頂点にして、郡病院、地域診療所とピラミッド型の医療システムが整備されている。発熱などを主訴としてEVD患者が受診する一般医療機関においては、疑い患者のスクリーニングと基本的な感染対策のレベル向上が重要である。訪問した国立病院や郡病院では感染管理に関するポスターが多く掲示され、各病室の入り口などには手洗い場が設けられており、感染対策にしっかり取り組んだスタッフを表彰するなど、EVD流行終息後も感染管理意識を高く保つ取り組みがなされていた。

#### エボラ生還者の抱える問題

西アフリカには17,000人以上のエボラ生還者がいると推定されている。EVDに対する不安感、患者に対する偏見・差別は時間とともに軽減していたが、前述のように生還者の体内にウイルスが長期間残存することが明らかになり、感染源となりうる可能性が強調されるようになり生還者への偏見・差別が再び悪化してきている。中にはコミュニティから受け入れてもらえずに引越しを余儀なくされたエボラ生還者も多数存在する。

生還者の多くは後遺症にも苦しめられていることが報告されている。シェラレオネでの研究では生還者に関節障害(76%),眼症状(60%),ぶどう膜炎(18%),聴力症状(24%)が認められている。後遺症の生じる機序は不明であるが、急性期のウイルス量がぶどう膜炎の発症に相関していたとする報告がされている<sup>20)</sup>。再発は極めて稀であると考えられているが、英国で治療を受けて治癒していた患者が発症後9ヶ月してから髄膜炎をきたした症例が報告されている<sup>21)</sup>。こうした生還者の抱える健康問題への対応に関してWHOはガイダンスを作成し<sup>7)</sup>、リベリアの首都モンロビアなど一部の地域では生還者のためのクリニック(Ebola survivors clinic)が設置されている。

今回の流行でEVDにより親を亡くした子供も多く、UNICEFは約2万3000人の子供が片親、あるいは両親を亡くしていると報告している。もともと西アフリカではコミュニティ内での助け合いの精神が強く、両親が亡くなった場合には親戚等が子供を引き取って育てていくことが伝統的に行われてきた。しかしEVDで親が亡くなった場合は感染を恐れて子供の引き取り手のいない事例が多く見られた。現在もEVD孤児問題の対策としてコミュニティに理解を求め孤児を親族に引き取ってもらえるように導く啓発活動や、孤児院の整備が行われている。

### さいごに

今回のEVD流行は患者やその関係者だけでなく、現地の社会全体に大きなダメージを残している。医療面では犠牲となった医療者が多かったために人材不足が生じていること、EVDに医療リソースを集中したことで、マラリアなど現地で最も流行している感染症の対策や母子保健、慢性疾患の治療、定期予防接種などが滞った状態が続いたことにより今後長期的な問題につながる可能性が指摘されている。流行期間中の国境閉鎖や外出禁止、マーケットの閉鎖による経済的な損失も大きい。また流行各国において半年間程度学校が閉鎖されていたので、教育への影響も懸念されている。これらの問題は未だ復興途上にある。

エボラウイルスが自然界に存在する以上は、今後またどこかで流行が発生する可能性がある。またエボラウイルス以外にも同様のアウトブレイクを起こしうる新興感染症はいまも世界各地で発生している。西アフリカで過去に例を見ない規模のEVDの流行が起こった背景には貧困、教育問題、脆弱な医療体制がある。今後医療機関の充実だけでなく、住民の衛生、インフラの整備などまで含めた包括的な保健医療システムの基盤を強固なものにしていくことがEVDを含めた様々な感染症の流行への備えとして望まれる。

今回の流行の発生した西アフリカの3カ国は最貧国に位置づけられる国々である。現地政府だけではこれらの課題に取り組むことは困難であり、国際社会による支援の継続

が必要とされる。

本稿に関連し、開示すべき利益相反関係にある企業等はありません。

### 参考文献

- 1) 有馬 雄三, 島田 智恵. 西アフリカのエボラウイルス病発生状況. ウイルス Vol. 65 (2015) No. 1 p. 47-54
- 2) WHO. Ebola Situation Report - 16 December 2015 <http://apps.who.int/ebola/current-situation/ebola-situation-report-16-december-2015>
- 3) Mate SE, Kugelman JR, Nyenswah TG, et al. Molecular Evidence of Sexual Transmission of Ebola Virus. *N Engl J Med.* 373(25):2448-54, 2015
- 4) Deen GF, Knust B, Broutet N, et al. Ebola RNA Persistence in Semen of Ebola Virus Disease Survivors — Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2015 Oct 14. [Epub ahead of print]
- 5) Uyeki TM, Erickson BR, Brown S, et al. Ebola virus persistence in semen of male survivors. *Clin Infect Dis.* 2016 Apr 3. [Epub ahead of print].
- 6) Fischer WA, Wohl DA. Confronting Ebola as a Sexually Transmitted Infection. *Clin Infect Dis.* 2016 Mar 1. [Epub ahead of print]
- 7) WHO. Clinical care for survivors of Ebola virus disease Interim guidance. <http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/guidance-survivors/en/>
- 8) Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea. *PLoS Med.* 13(3):e1001967, 2016.
- 9) Griensven JV, Edwards T, Lamballerie X, et al. Evaluation of Convalescent Plasma for Ebola Virus Disease in Guinea. *N Engl J Med.* 374(1):33-42, 2016.
- 10) Dunning J, Sahr F, Rojek A, et al. Experimental Treatment of Ebola Virus Disease with TKM-130803: A Single-Arm Phase 2 Clinical Trial. *PLoS Med.* 13(4):e1001997, 2016.
- 11) Uyeki TM, Mehta AK, Davey RT Jr, et al. Clinical Management of Ebola Virus Disease in the United States and Europe. *N Engl J Med.* 374(7):636-46, 2016.
- 12) Henao-Restrepo AM, Longini IM, Egger M, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial. *Lancet.* 386(9996):857-66, 2015.
- 13) WHO coordinating vaccination of contacts to contain Ebola flare-up in Guinea <http://www.who.int/features/2016/ebola-contacts-vaccination/en/>
- 14) Broadhurst MJ, Kelly JD, Miller A, et al. ReEBOV Antigen Rapid Test kit for point-of-care and laboratory-based testing for Ebola virus disease: a field validation study *Lancet.* 386(9996):867-74, 2015.
- 15) WHO. Interim guidance on the use of rapid Ebola antigen detection tests

- <http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/ebola-antigen-detection/en/>
- 16) WHO Emergency Use Assessment and Listing for Ebola Virus Disease IVDs PUBLIC REPORT. [http://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/procurement/160324\\_final\\_public\\_report\\_ea\\_0023\\_021\\_00\\_copy.pdf#search=%27oraquick+ebola+sierra+leo+ne%27](http://www.who.int/diagnostics_laboratory/procurement/160324_final_public_report_ea_0023_021_00_copy.pdf#search=%27oraquick+ebola+sierra+leo+ne%27)
  - 17) Semper AE, Broadhurst MJ, Richards J, et al. Performance of the GeneXpert Ebola Assay for Diagnosis of Ebola Virus Disease in Sierra Leone: A Field Evaluation Study. *PLoS Med.* 13(3):e1001980, 2016.
  - 18) Crowe S, Hertz D, Maenner M, et al. A plan for community event-based surveillance to reduce Ebola transmission - Sierra Leone, 2014-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 64(3):70-3, 2015.
  - 19) OluEmail O, Kargbo B, Kamara S, et al. Epidemiology of Ebola virus disease transmission among health care workers in Sierra Leone, May to December 2014: a retrospective descriptive study. *BMC Infectious Diseases.* 15:416, 2015
  - 20) Mattia JG, Vandy MJ, Chang JC, et al. Early clinical sequelae of ebola virus diseases in Sierra Leone: a cross-sectional study)
  - 21) WHO. Clinical care for survivors of Ebola virus disease Interim guidance <http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/guidance-survivors/en/>

## Ebola virus disease: the road to zero

**Nobuhiro KOMIYA**

Japanese Red Cross Wakayama medical center Department of Infectious Diseases  
4-20, Komatsuharadori, Wakayama City, Japan

While ebola virus disease (EVD) outbreak in West Africa seemed to be subsided, there are still some sporadic cases reported from the field.

Many studies were conducted during the outbreak. It was identified that the virus can survive for a long period in certain areas of the survivors and they can be a reservoir. But the mechanism is still unknown. Currently no specific drug for EVD is established and classic supportive therapy was the mainstay of the treatment. A new ebola vaccine candidates appear to be highly effective for post-exposure prophylaxis. Rapid diagnostic tests are under development.

In West Africa, Ebola response and recovery efforts to achieve and to sustain a "resilient zero" are ongoing. The situation in the communities is stabilized but ebola survivors are still suffering both from stigma and sequelae.

EVD outbreak damaged affected countries' health, economic and education systems. The risk of re-outbreak is still remained. It is important to strengthen comprehensive public health system to prevent the future emerging disease outbreaks.