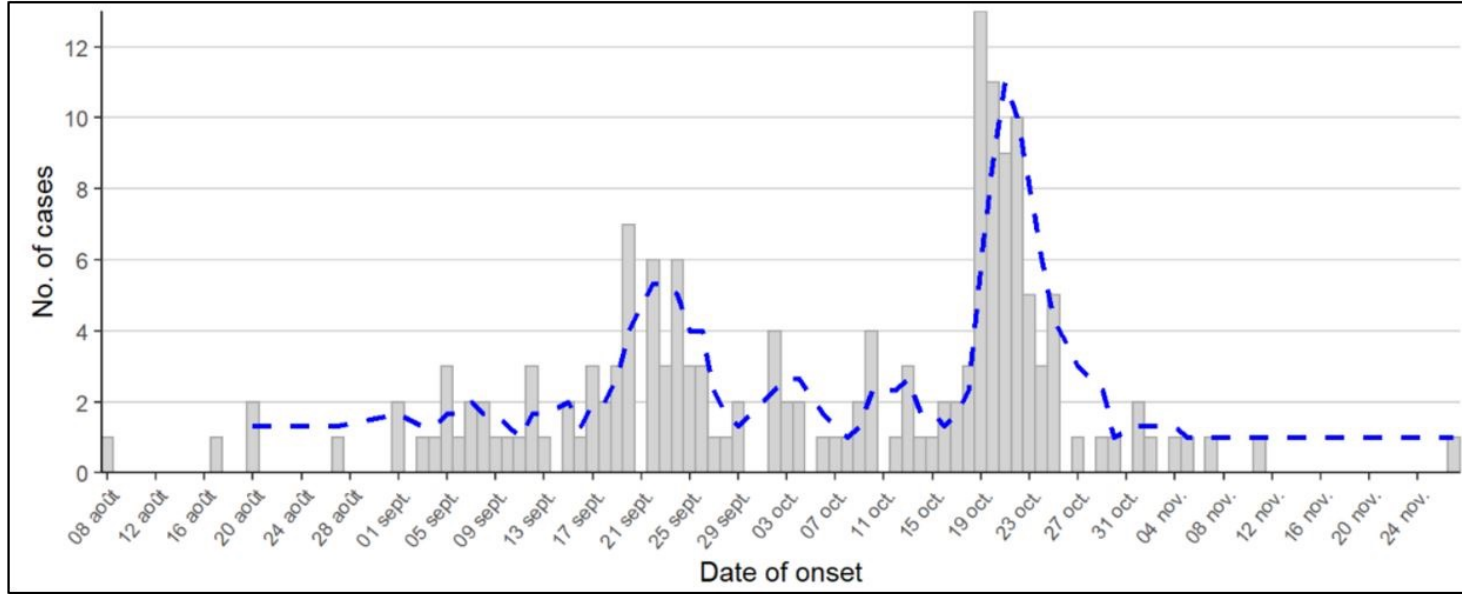


エボラ出血熱について

令和4年2月15日
令和4年度 希少感染症診断技術研修会

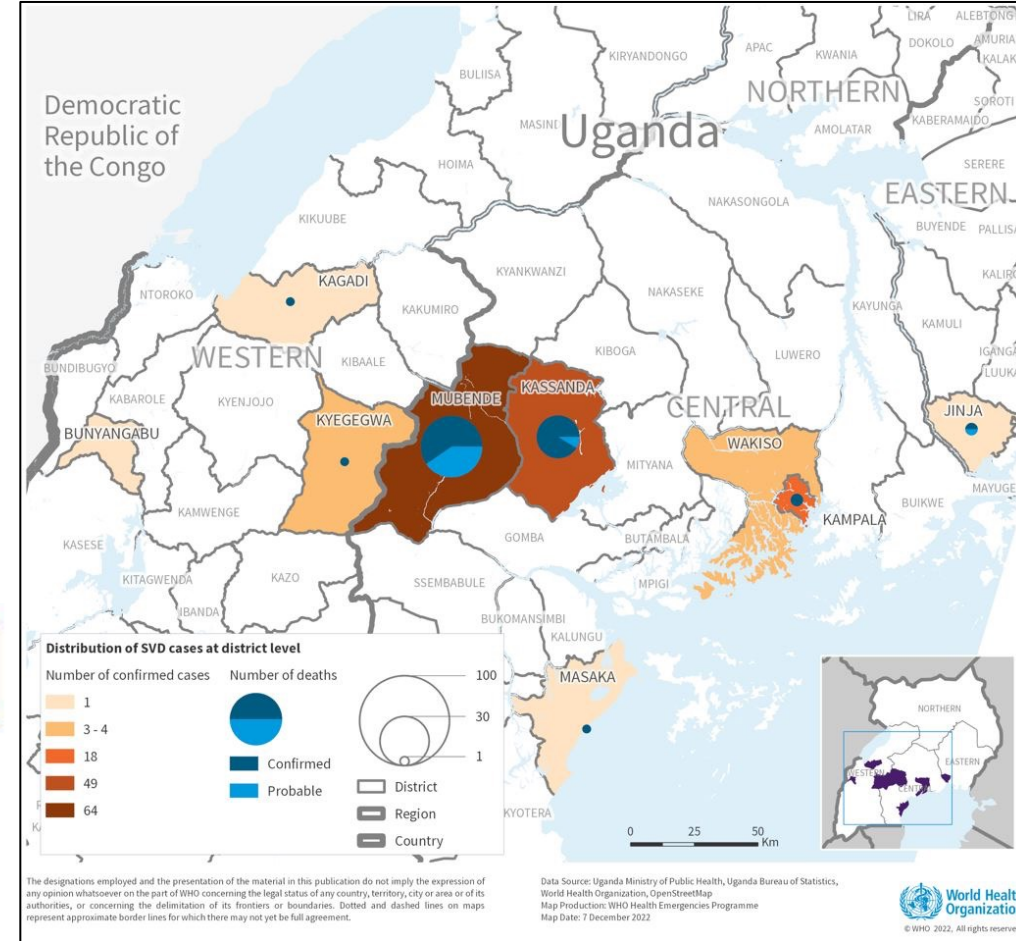
国立感染症研究所 ウイルス第一部
海老原 秀喜

ウガンダにおけるスーダンエボラウイルスに起因するエボラ出血熱 2022



Sudan ebolavirus disease outbreak in Uganda: key epidemiological indicators, as of 5 December 2022

Number of confirmed cases	142
Number of probable cases / deaths	22
Number of deaths among confirmed cases	55*
Number of recoveries	87
Number of cases among healthcare workers	19
Number of affected districts	9 / 147
Number of days since the first case was confirmed	80



確定診断患者での致命率 = 39%
非常に重篤なウイルス感染症

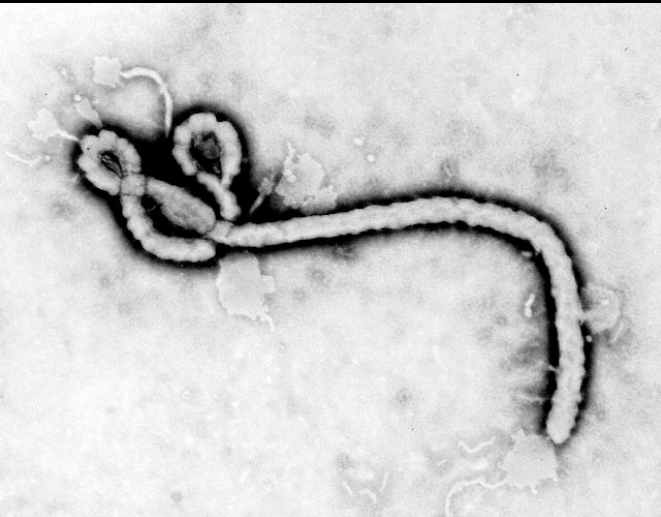
本発表では

エボラウイルスについて：背景、ウイルス学、疫学

エボラ出血熱について：臨床症状と病態の特徴

対策・対応について：治療、ワクチン、国内対応

エボラウイルスの出現 1976



280 death / 318
= 致命率88%

CDC/ Brian W.J. Mahy, BSc, MA, PhD, ScD, DSc
CDC/ Dr. Frederick A. Murphy
CDC/ Cynthia Goldsmith, Pierre Rollin

CDC/ Dr. Lyle Conrad, Public Health Image Library (PHIL)

Miguelferig (Own work) CC BY-SA 3.0

エボラウイルスのウイルス学

ウイルス粒子：紐状のエンベロープウイルス粒子

粒子のサイズ：600-1200 nm



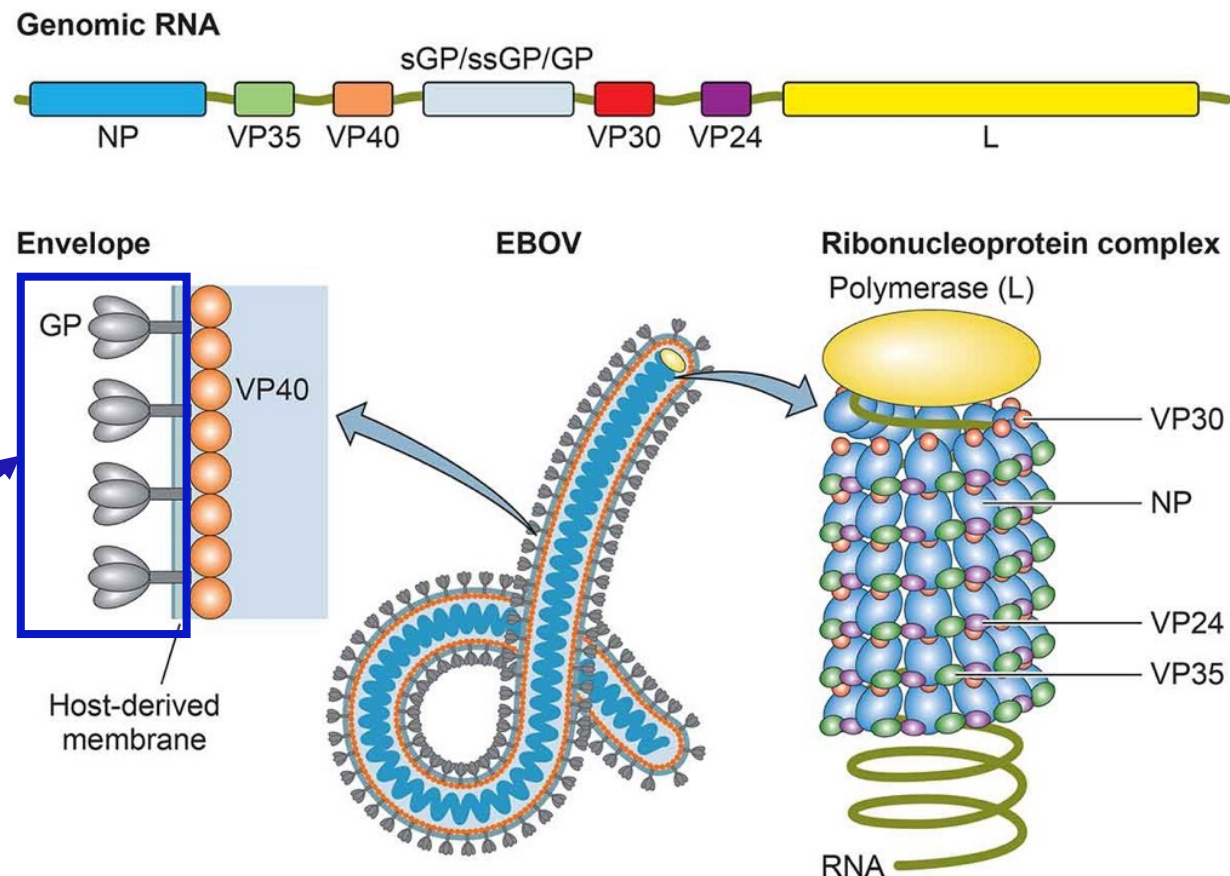
CDC Public Health Image Library

GP：細胞への吸着・侵入に必須のタンパク
中和抗体の標的：ワクチン抗原

エボラウイルスの種が異なると種特異的な
ワクチンでの交差免疫（中和抗体）応答の
誘導ができない

ウイルスゲノム：非分節型マイナス鎖RNA

7つ遺伝子をコード、
少なくとも9種類のウイルスタンパク質を発現



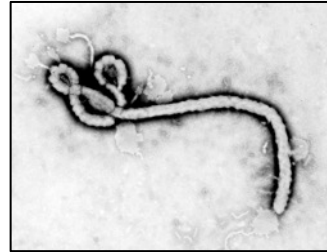
エボラウイルスは脂質二重膜とRNAから成る

エンベロープウイルスである = 界面活性剤やアルコール、紫外線によって容易に不活化する

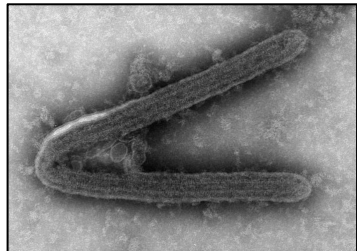
フィロウィルスの分類とヒトに対する病原性

フィロウィルス科

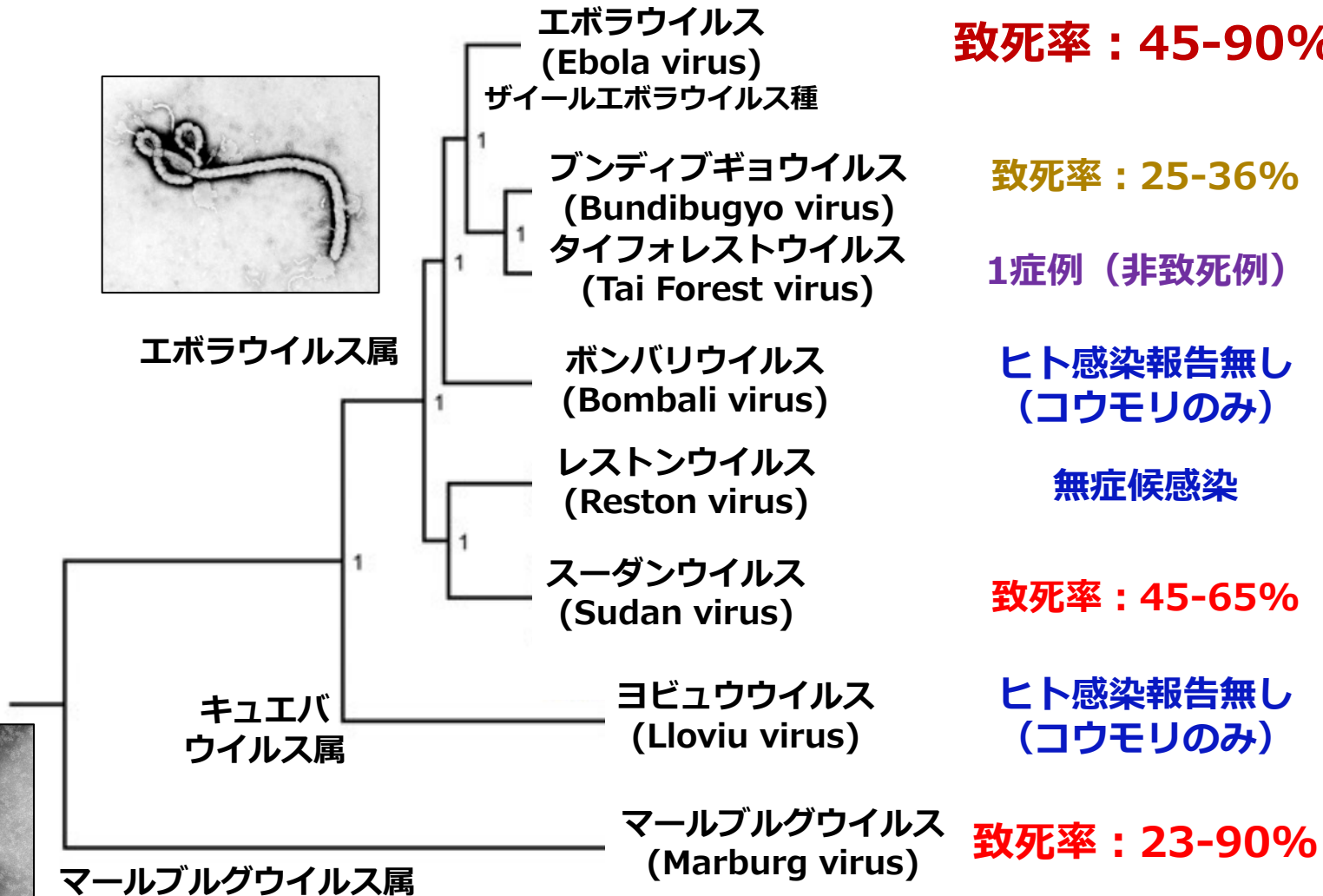
ヒトに対するウイルス力



エボラウイルス属



マールブルグウイルス属



致死率：45-90%

致死率：25-36%

1症例（非致死例）

ヒト感染報告無し
(コウモリのみ)

無症候感染

致死率：45-65%

ヒト感染報告無し
(コウモリのみ)

致死率：23-90%

最大・最悪のエボラ出血熱のアウトブレイク 西アフリカ 2014

<http://www.who.int/csr/disease/ebola/maps/en/>

高い病原性

有効なワクチン及び
治療法が存在しない

ヒトからヒトへ伝播する



Index case:
18ヶ月齢の男の子

総感染者数（疑い例含む）：**28,616**

総死者数：**11,310**（致死率40%）

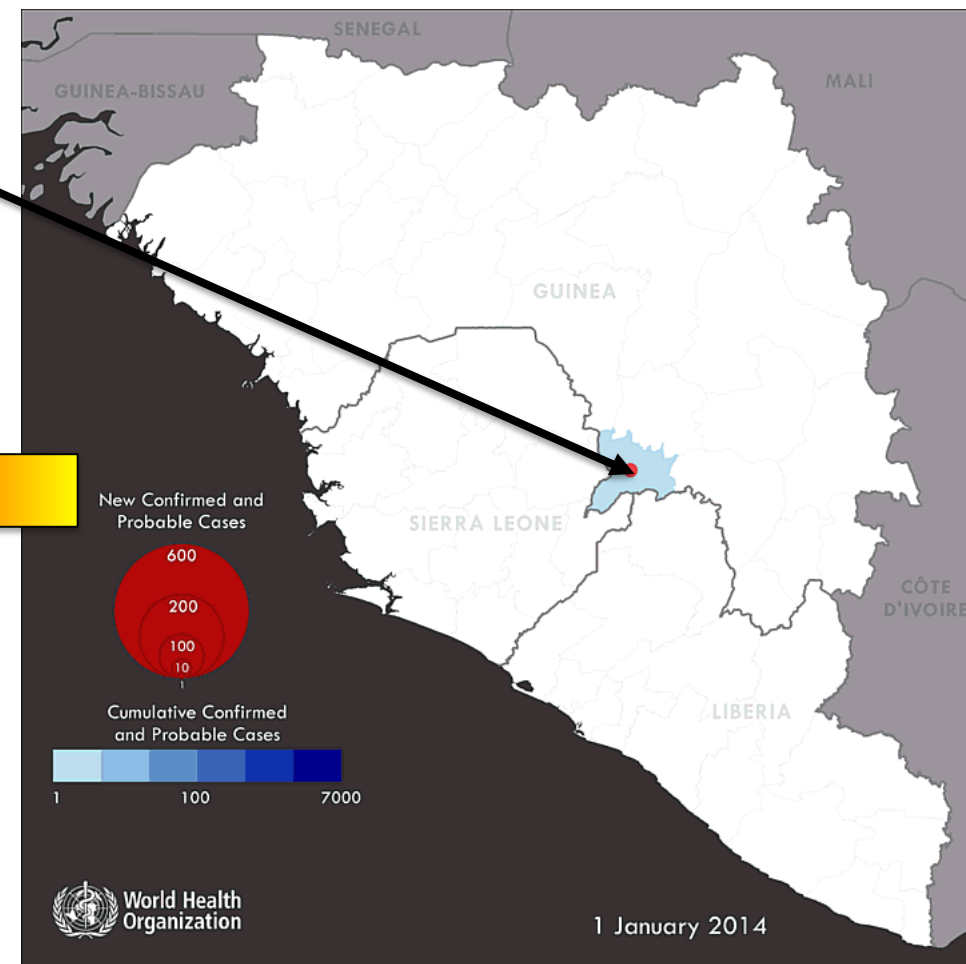
確定診断患者における**致死率74%**

影響を受けた国：**10カ国**（米国・EU諸国含む）

GDP 22億ドル（**2,300億円**）の損失

アウトブレイクへの対応に使用された総経費：**3,150億円**

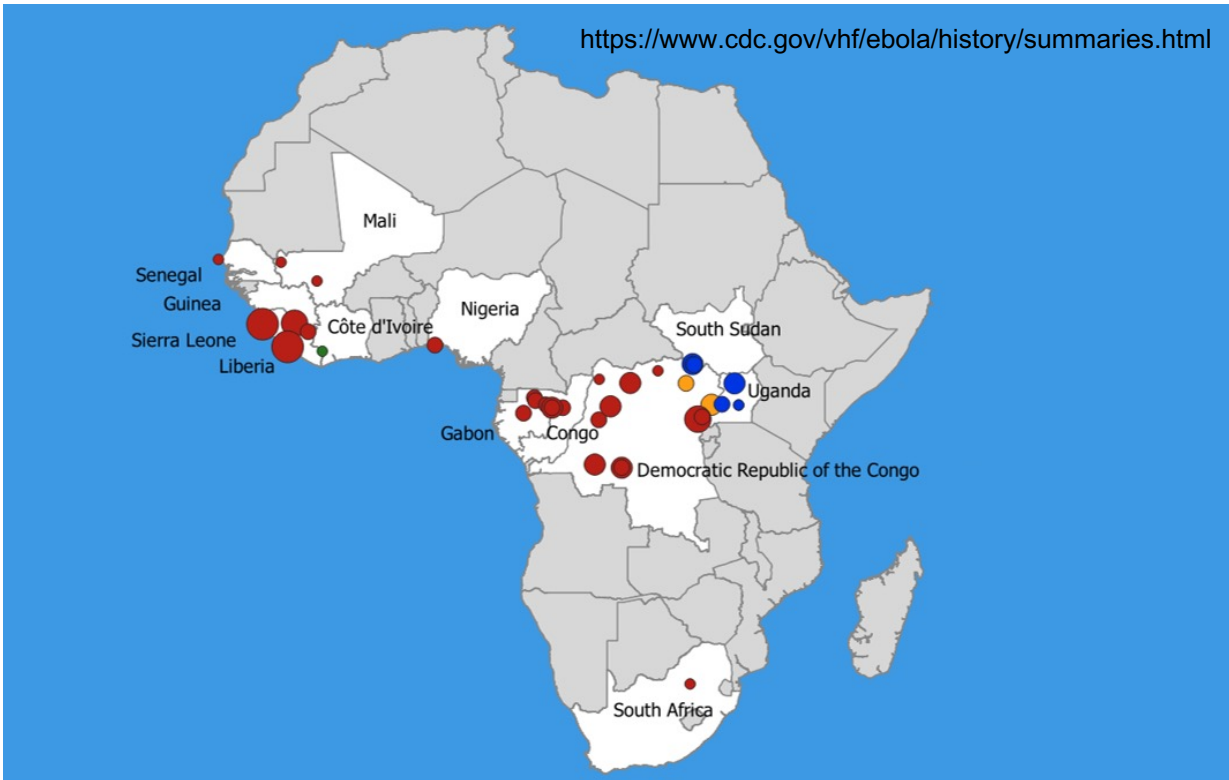
17,000人の子供が、両親もしくは片親を失う



ギニア・シエラレオネ・リベリア
医療サービス・インフラが
整っていない国の人口密集地

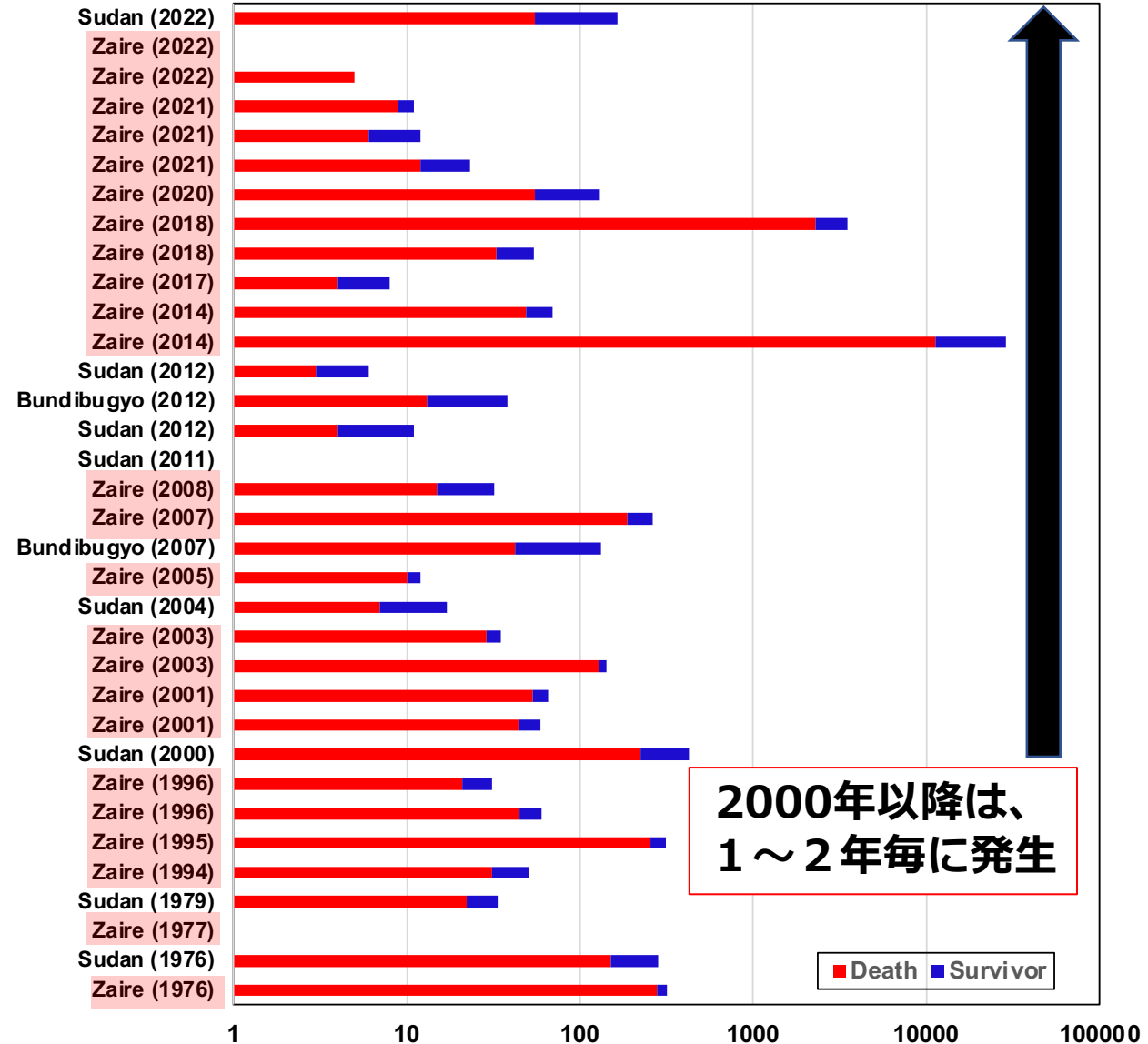
エボラウイルス属に属するエボラウイルスによる出血熱のアウトブレイク

中央アフリカ・中央アフリカで流行



**アウトブレイクの主要な原因は
ザイール種のエボラウイルス
(致死率40~90%)**

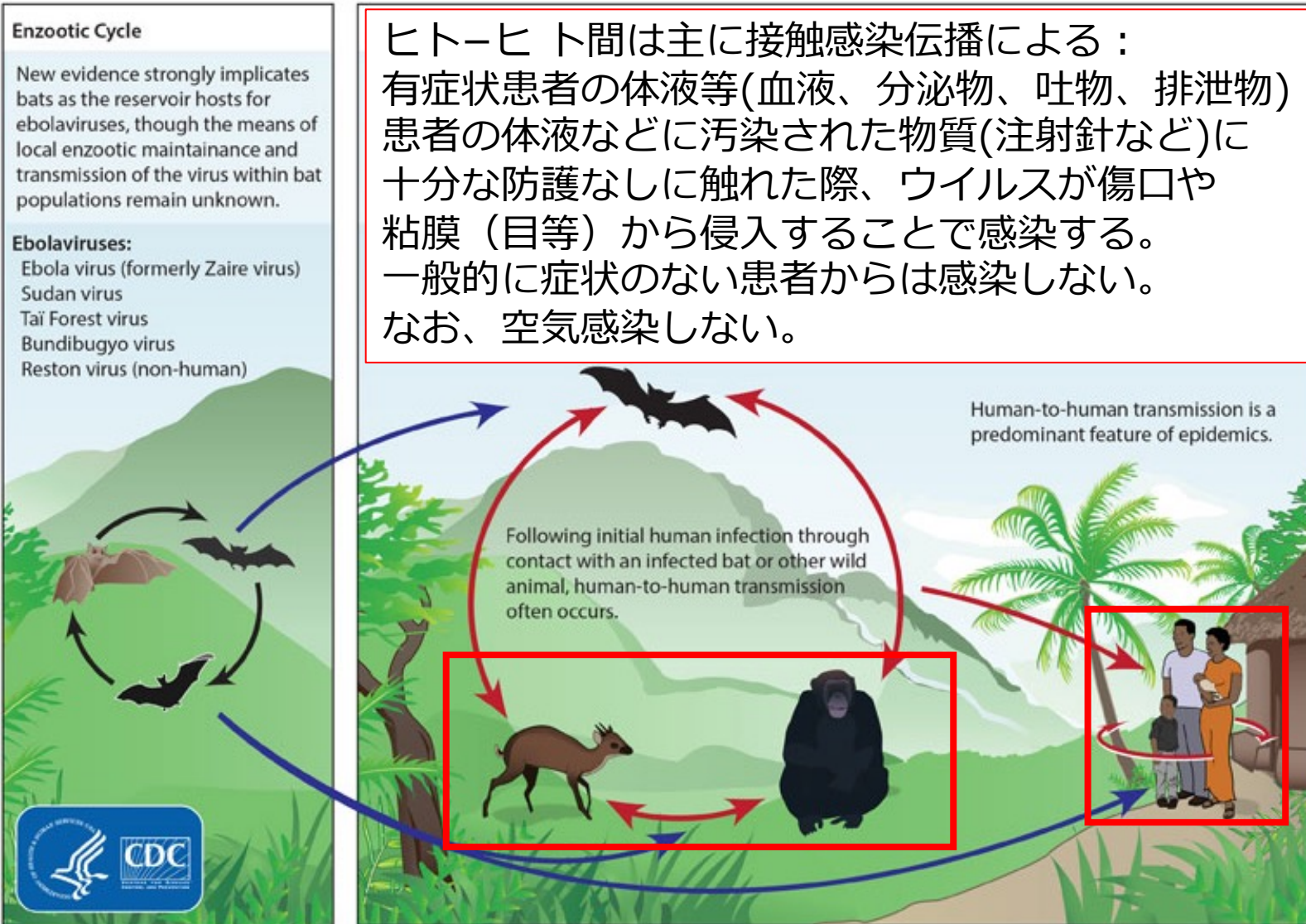
エボラウイルスによるアウトブレイク



2000年以降は、
1~2年毎に発生

■ Death ■ Survivor

エボラウイルス病のアウトブレイクはどのようにして起こるのか？



CDC: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/resources/virus-ecology.html>

Wikiseal. under the Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported license.
CDC Global: www.cdc.gov/vhf/ebola/ under the Creative Commons Attribution 2.0 Generic license.

エボラウイルス病（エボラ出血熱）の臨床症状

鑑別を必要とする疾患

他のウイルス性出血熱、
腸チフス、発疹チフス、
赤痢、マラリア、
デング熱、黄熱等

2014年以降の国内への 輸入疑い例（すべて陰性）

マラリア、インフルエンザ
陽性

臨床経過

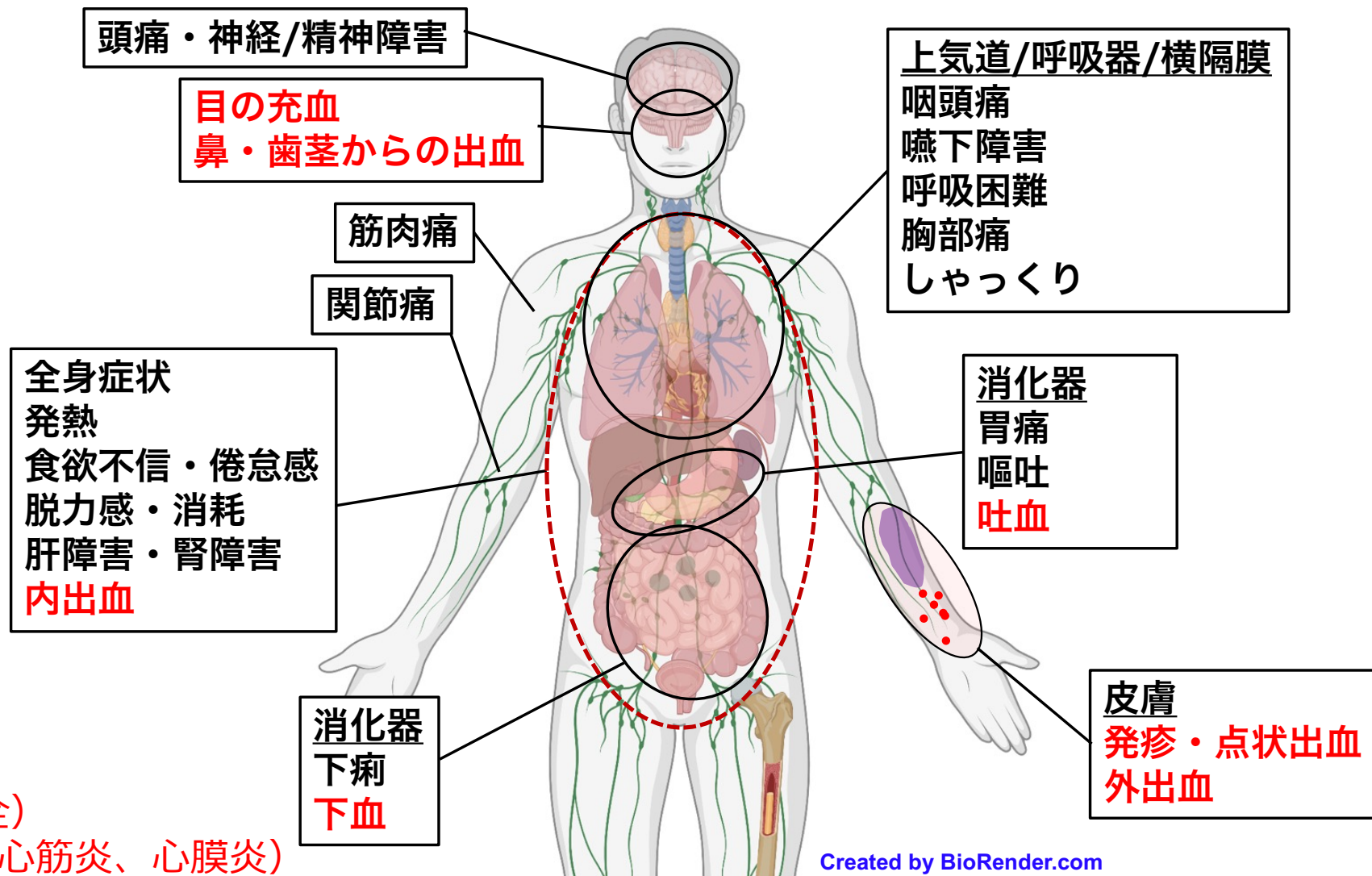
潜伏期間は2～21日程度
（典型例では6～10日程度）

劇症期・末期：発症後7～12日

出血症候、多臓器不全（腎・肝不全）

呼吸不全、神経症候、心機能障害（心筋炎、心膜炎）

回復期：発症後21日以後（後遺症：発症後数ヶ月）



ウイルス性出血熱の病態的特徴

1. 初期症状：インフルエンザ様の症状
2. 血液学像：好中球増加症、リンパ球減少、血小板減少
3. 全身性の炎症性応答症候群（SIRS）、サイトカインストーム
4. 免疫抑制傾向
5. 血管透過性の異常昂進
6. 血液凝固系の破綻
7. 消化器症状（下痢、脱水）、電解バランスの乱れ、神経症状
8. 多臓器不全（腎不全、肝不全）・ショック — 致死的な転機を辿る
9. 広範囲な臓器・器官におけるウイルスの増殖
10. 感染標的細胞・臓器：細網内皮系（リンパ器官）、マクロファージ、血管内皮、肝臓（肝細胞、クッパー細胞）、副腎、皮膚（汗腺の細胞）、睪丸、眼

免疫応答の破綻

出血熱の症状＝疾患名の由来

ウイルス性出血熱の出血症状



免疫応答の破綻：炎症性応答の暴走＝サイトカインストーム

ウイルス感染によって誘導されるサイトカインストーム

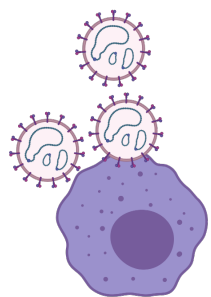
血液凝固の破綻 血管透過性の異常亢進
全身臓器の障害 ショック



無秩序な炎症性
応答の増幅

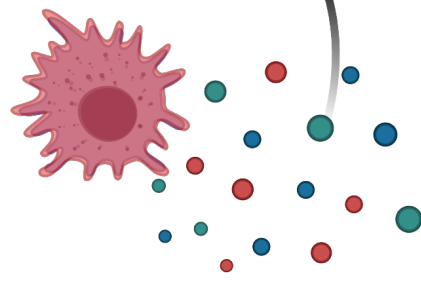
炎症性サイトカイン・
ケモカインによる
他の免疫細胞の活性化

ウイルス感染



マクロファージ

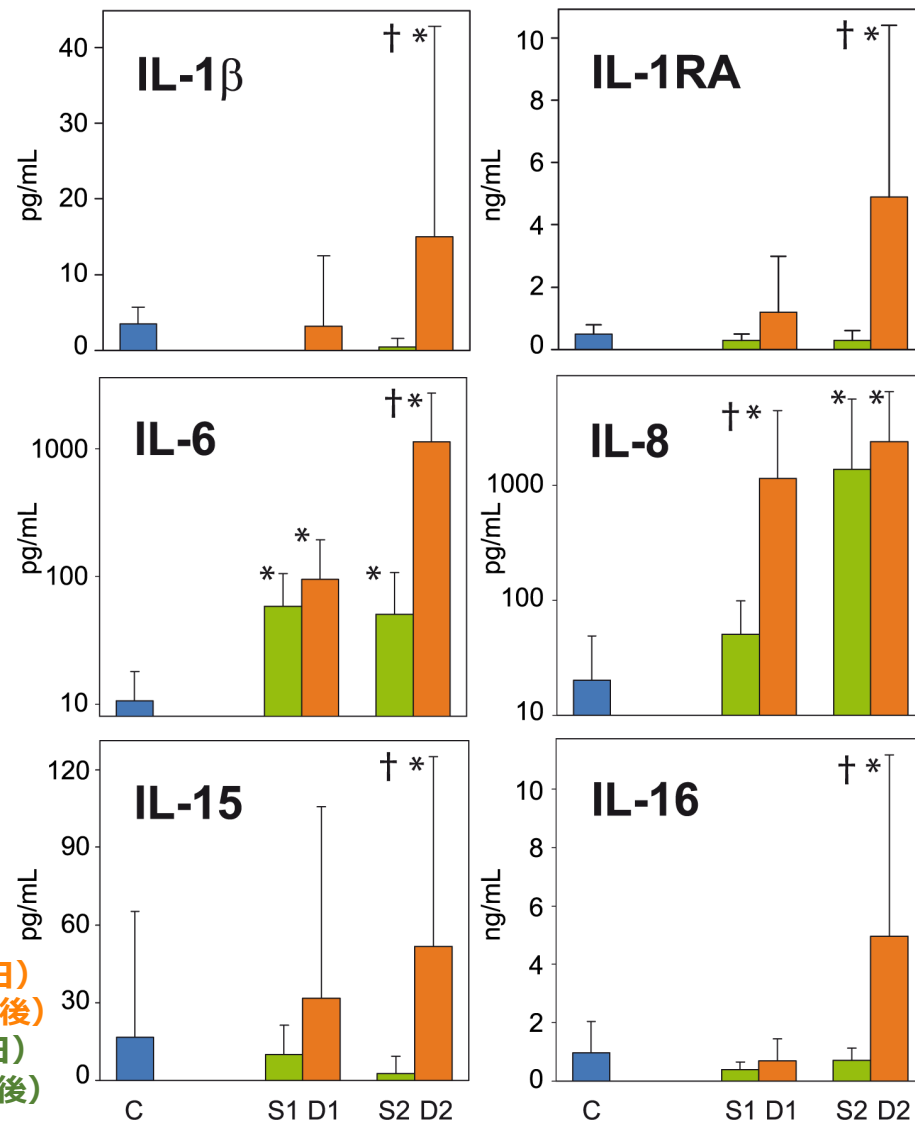
活性化



炎症性サイトカイン・
ケモカインの放出

Created by BioRender.com

エボラ出血熱患者の血中サイトカイン・
ケモカイン量による転機の違い



C : 非感染ヒト検体

D1 : 致死症例 (発症後1~4日)

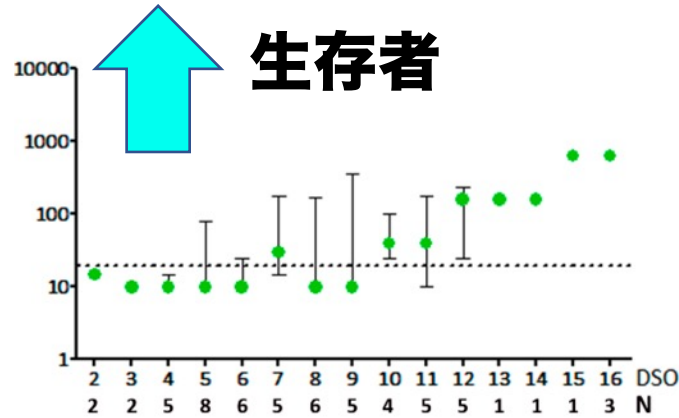
D2 : 致死症例 (発症後5日以後)

S1 : 生存症例 (発症後1~4日)

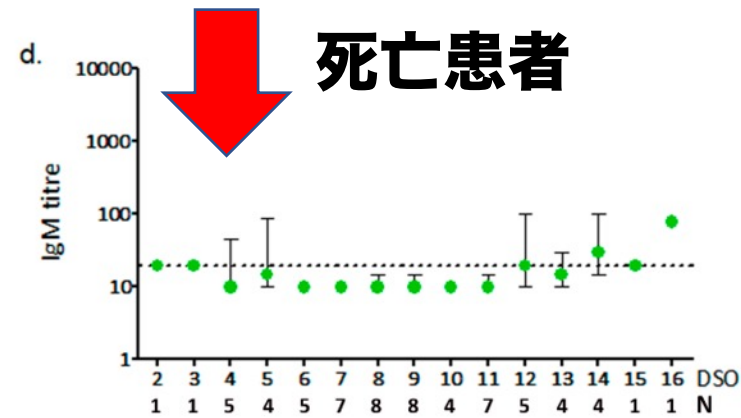
S2 : 生存症例 (発症後5日以後)

免疫応答の破綻：獲得免疫応答の抑制（エボラ出血熱）

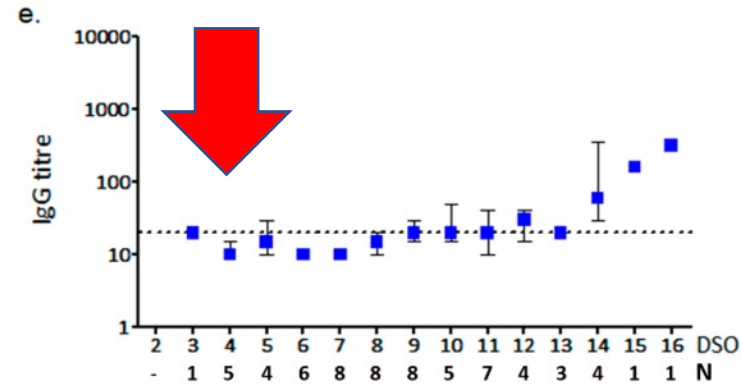
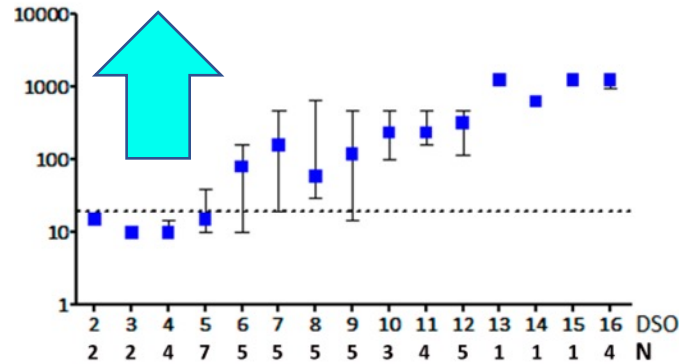
IgM抗体価



d. 死亡患者

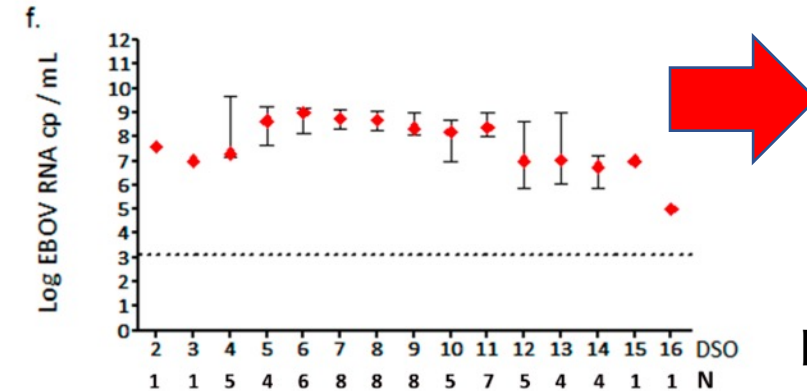
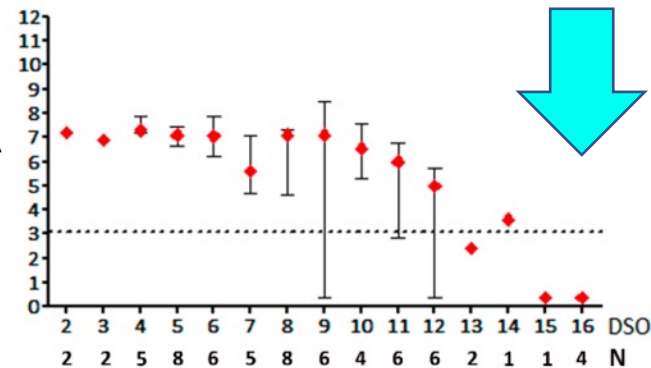


IgG抗体価



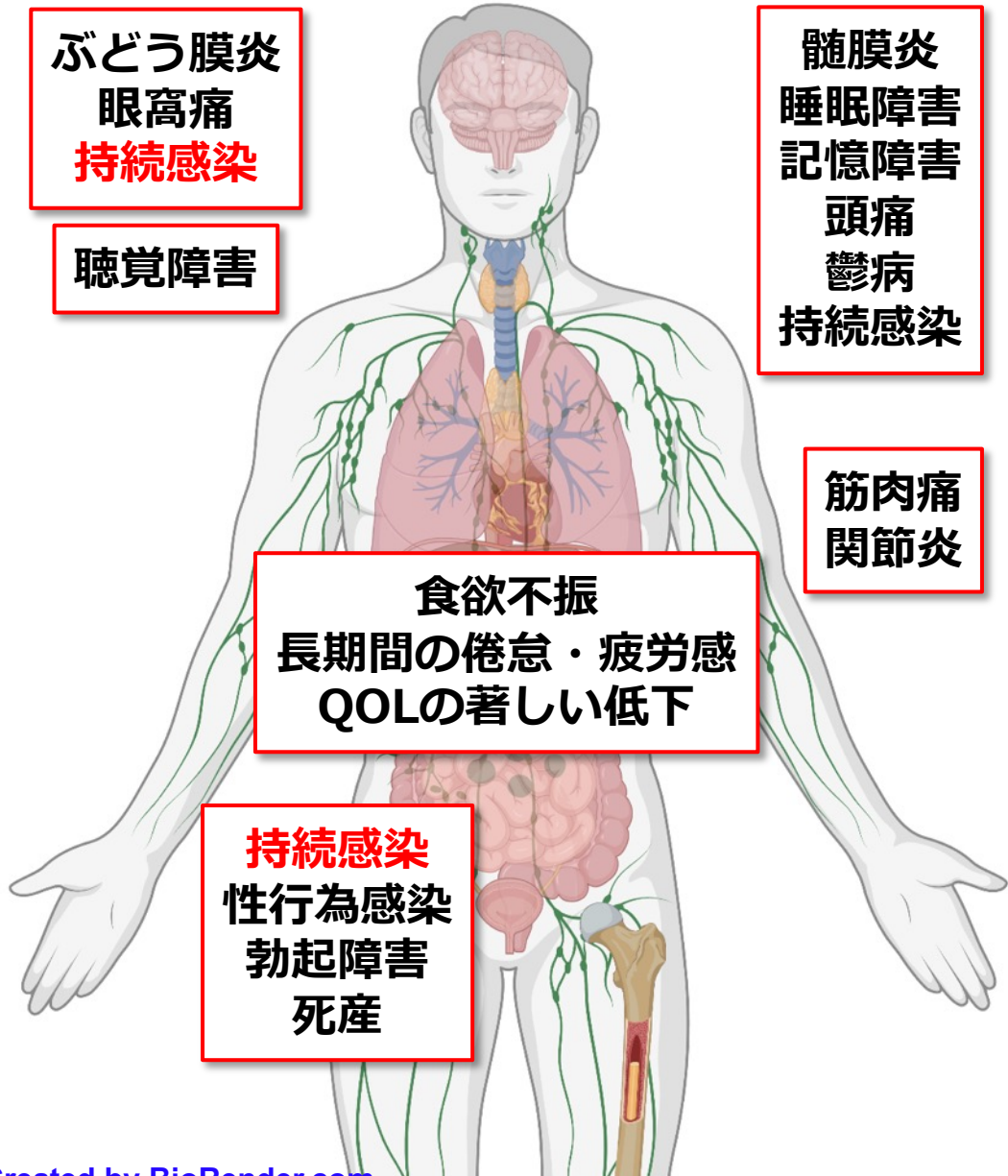
適切な獲得免疫応答が生存の鍵

血中ウイルスRNA
コピー/ml

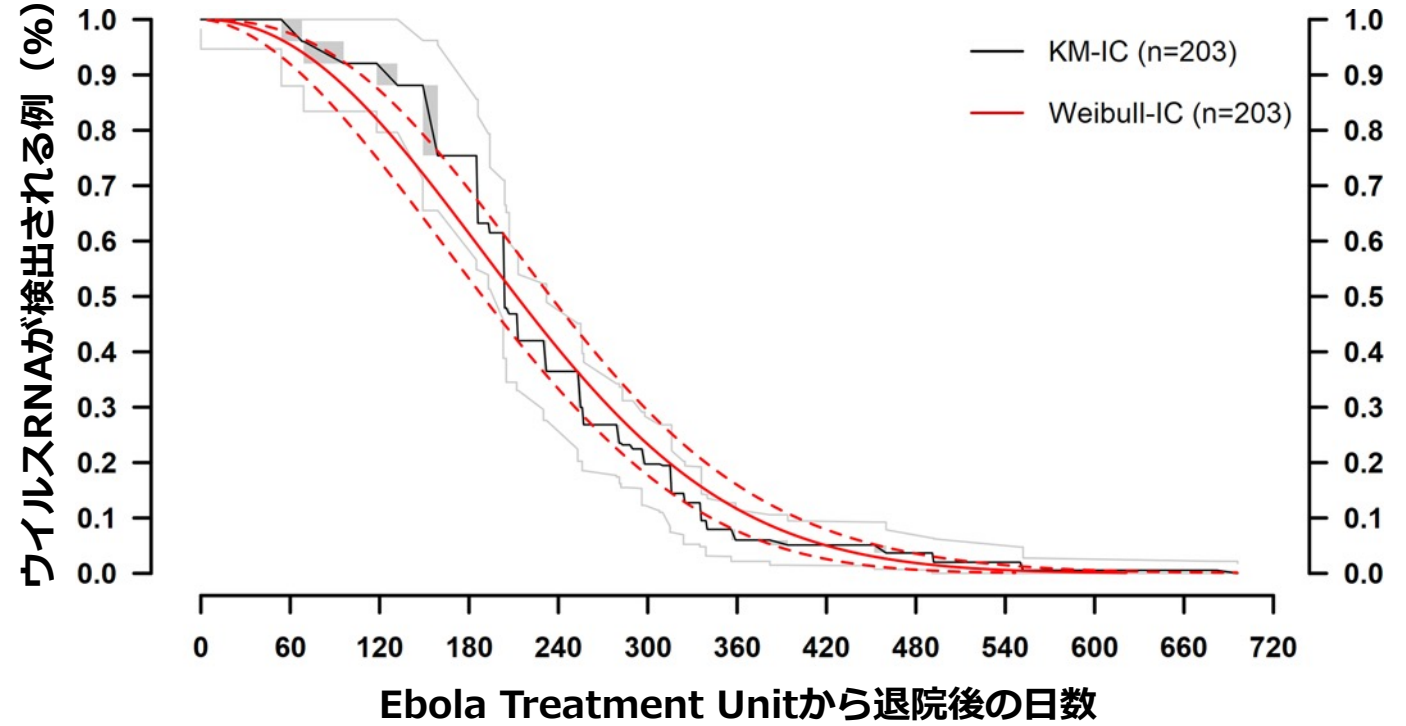


DSO：発症後の日数

エボラウイルス病の後遺症とウイルスの持続感染



精液中にウイルスRNAが長期間において検出される



Thorson AE, et al. PLoS Med 18(2): e1003273. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003273> under the Creative Commons CC0 public domain dedication.一部変更

Keita AK, et al. Nature. 2021 Sep;597(7877):539-543. doi: 10.1038/s41586-021-03901-9.

Resurgence of Ebola virus in 2021 in Guinea suggests a new paradigm for outbreaks

7年間持続感染した再燃感染者によってアウトブレイク?

ウイルス性出血熱入院患者に対する治療

病初期からの集中治療と状態管理が重要

嘔吐、下痢に対する補液及び電解質バランスの補正（脱水症状の管理）

昇圧薬の投与等による血圧維持

重症患者に対する集中的・侵襲的な支持療法人工呼吸管理、持続的腎代替療法

特異的な薬剤等の投与による治療

抗ウイルス剤：リバビリン、ファビピラビル、レムデシビル等

（一部の薬剤について臨床試験が行われている）

組換えモノクローナル中和抗体カクテル療法（FDAによる承認済み）

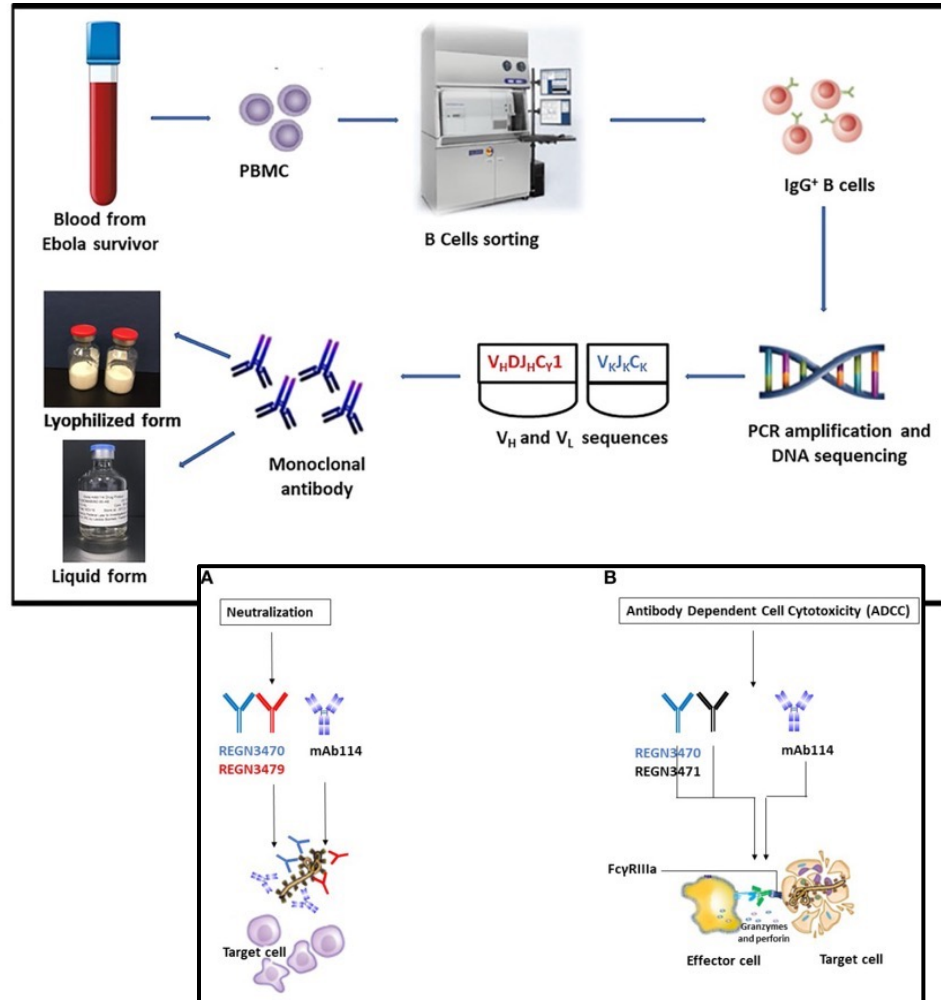
回復患者血清・血漿療法

暴露後ワクチン（エボラウイルス感染に対して有効性が確認されている）

エボラウイルス病に対する治療

基本は対症療法と全身管理

中和抗体療法



エボラ治療薬に関するWHO主導の臨床研究

方法: ランダム化比較試験。エボラ出血熱に効果があるとWHOの専門家が推奨をしている4剤 (Zmapp、remdesivir、REGN-EB3、mAb114) 投与後28日目の死亡率を、投与薬剤毎に比較。
 対象者: コンゴ民主共和国のBeni、Katwa、Butembo、Manginaのエボラ治療センターにおいて検査診断された、全年齢の男女。
 期間: 2018年11月20日～2019年8月9日
 参加人数: 681人 結果: **REGN-EB3、mAb114**において、他の薬剤よりも優れた治療効果が認められた。

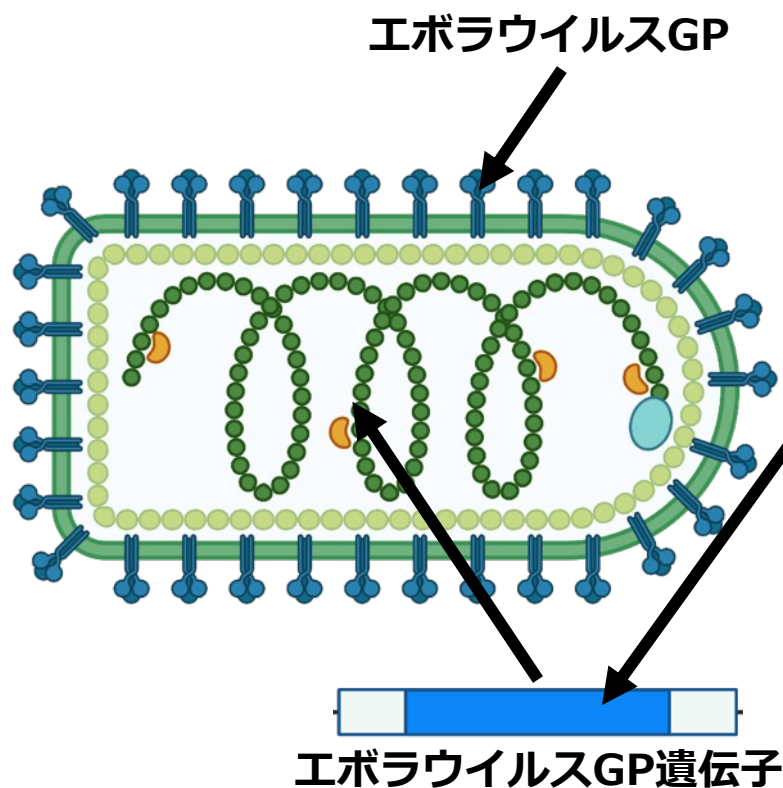
薬剤名	Zmapp	Remdesivir	REGN-EB3	mAb114
死亡率*	49.7% (84/169)	51.3% (79/154)	33.5% (52/155)	35.1% (61/174)
製造企業名	Mapp Biopharmaceutical, Inc.	Gilead Sciences, Inc.	Regeneron Pharmaceuticals, Inc.	National Institute of Allergy and Infectious Diseases, US
性状	モノクローナル抗体カクテル	抗ウイルス薬	モノクローナル抗体カクテル	モノクローナル抗体
対象ウイルス	ザイルEV (ebola virus)	ザイルEV、スーダンEV、ブンディブギョEV	ザイルEV	ザイルEV
投与方法	静脈内投与	静脈内投与	静脈内投与	静脈内投与
保存方法	2-8°C	0-4°C	2-8°C	2-8°C
過去の臨床試験	第II相臨床試験が西アフリカでのエボラ出血熱流行時(2014-2015年)に行われたが、十分な患者数が確保できず中断。死亡率の改善を示唆するデータは得られた。	第I相臨床試験により、安全性と薬物動態が確認された。	第I相臨床試験により、安全性と薬物動態が確認された。	第I相臨床試験により、安全性と薬物動態が確認された。
海外での承認状況	未承認	未承認	未承認	FDA申請中

*2018年8月からコンゴ民主共和国において流行が続いているエボラ出血熱の患者数について、2019年12月1日時点で、確定例3,313例、うち死亡例2,204例が報告されている。報告患者全体の死亡率は約67%。

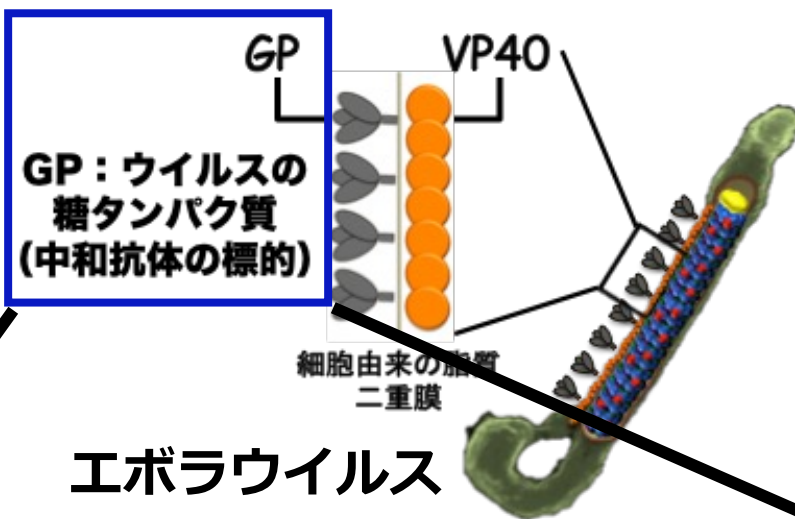
第7回一類感染症に関する検討会 資料：エボラ出血熱の治療薬等の現状より

エボラウイルスに対するワクチン

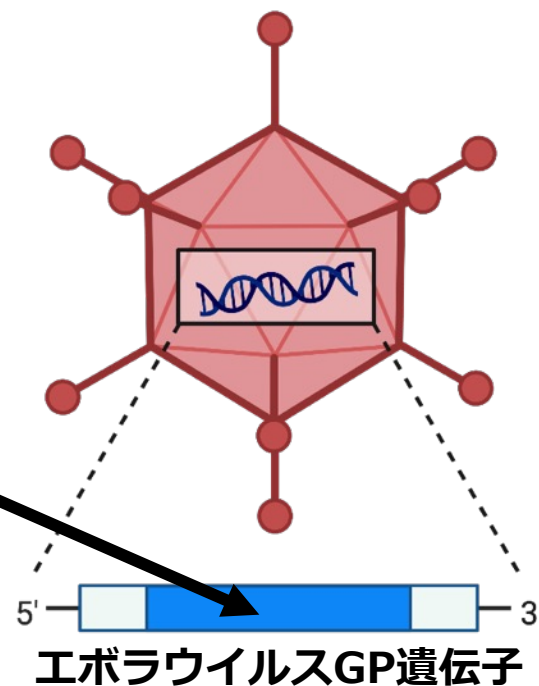
ブタ水疱性口内炎ウイルス (VSV)



エンベロープ



ヒトアデノウイルスベクター チンパンジーアデノウイルスベクター



両ワクチン共にヒトに対する臨床試験が行われている

1回の接種で高い防御免疫を誘導
暴露後免疫治療に使用可
生ワクチンなので安全性の確認が必要

安全性が高いが、繰り返して
接種（ブースト）が必要

もし日本国内でエボラ出血熱が輸入感染症として発生したら？

感染症法による位置づけ：一類感染症

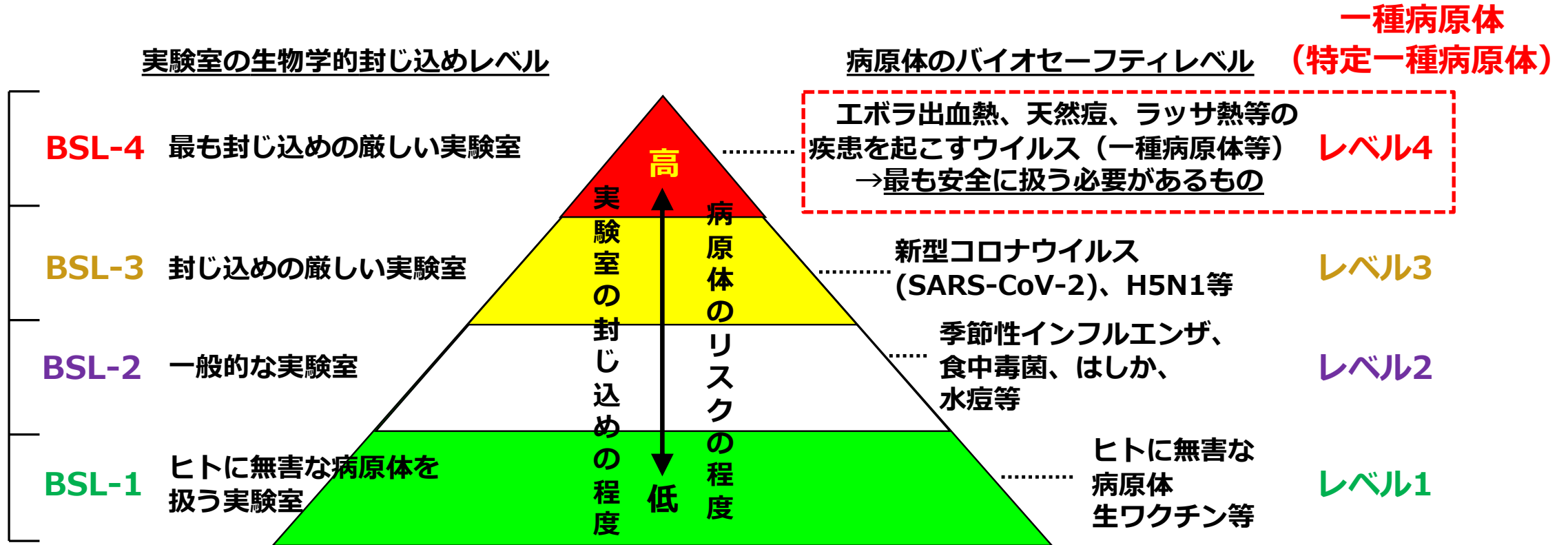
全数把握（全ての医師が、全ての患者の発生、擬似症、無症状病原体保有者について直ちに届出を行う感染症）

（都道府県知事が認める時）入院勧告、就業制限有り

消毒等の措置、交通制限等の措置が可能

特定一種病原体：現在、我が国に存在していないもので、治療法が確立していないため、国民の生命に極めて重大な影響を与える病原体。

実験室の封じ込めレベルと病原体のレベル分類



BSL-4 (Biosafety Level 4) 施設

エボラ出血熱の原因ウイルスなど、重い病気をもたらす病原体(一種病原体)を安全に取り扱うことができるよう高度に安全管理された施設。

※世界には、24カ国に59施設以上が所在

※国内では、国立感染症研究所村山庁舎のみ

(令和3年7月末に長崎大学にBSL4施設が竣工したが未指定。)

現在の特定一種病原体（エボラウイルス等）感染症への対応体制

特定一種病原体感染症の発生時の連絡及び対応体制が構築されている[感染研（**村山庁舎BSL-4施設**）、国立国際医療センター（NCGM）、第一種感染症指定医療機関、自治体、厚生労働省]

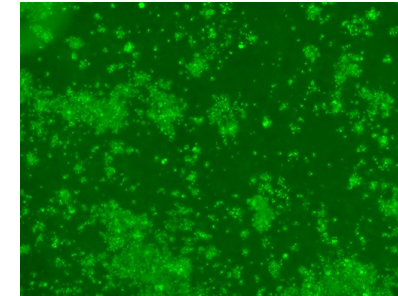
感染研ウイルス第一部において、特定一種病原体に対するウイルス学的・血清学的検査体制が構築されている



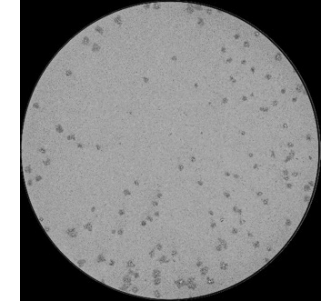
感染性の病原体を保持、実際のウイルスを用いた検査体制の評価が可能になっている

エボラウイルスの分離法及び 力価測定法の整備

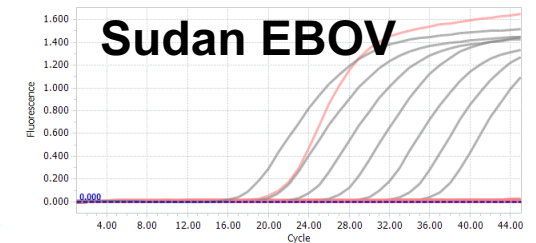
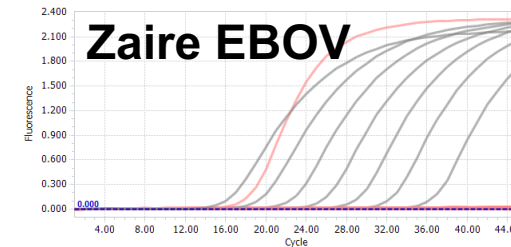
TCID₅₀測定



Plaque-forming unitの測定



qRT-PCR法によるエボラウイルスの 遺伝子の検出



国立感染症研究所において、血液、尿、咽頭ぬぐい液からのウイルスの同定ELISA法による抗原の検出、RT-PCR法による遺伝子の検出、あるいはペア血清の抗体検査をもって診断が確定する。発症3日以内では偽陰性のことがあるため、血液でのRT-PCR検査再検を検討する。

まとめ

エボラウイルスは、ヒトに非常に**致死率の位高いウイルス性出血熱**を引き起こす

エボラウイルスは主に体液を介して**ヒトーヒト間**を伝播し、通常**空気伝播**をしない

エボラウイルス病は人獣共通感染症であることから野生動物等への接触が**リスク因子**となる：**国内では流行国からの輸入感染症**

研究段階及び**臨床治験段階**の治療薬やワクチンが開発されている

日本国内においてエボラウイルスに対するウイルス学的・血清学的**検査体制**が構築されている

エボラウイルスは脂質二重膜とRNAから成るエンベロープウイルスである
界面活性剤やアルコール、紫外線によって容易に不活化する