話題の感染症

Bウイルス感染症とその対策

B virus infection and its countermeasures

棚林　清（たなばやし　きよし）
Kiyoshi TANABAYASHI

要　旨

Bウイルス（*Cercopithecine herpesvirus* 1）はアジア産マカク属のアカゲザルやカニクイザルなどを自然宿主とするアルファヘルペスウイルスであり、まれではあるが、咬傷事故などでヒトに感染し、適切な初期処置、治療がなされない場合は70%を超える致死的な脳脊髄炎を起こす。医科学領域の試験や研究等のための飼育や実験従事者には注意を要する動物由来感染症の一つである。本ウイルスの暴露感染のリスクを低減するためには日頃からの適切な飼育管理、作業手順、また、咬傷等の事故の際の事前準備対応などが必要である。

はじめに

ヒトと動物に共通に感染する感染症はZoonosis（ズーノーシス）と呼ばれている。Zoonosisに当てはまる日本語として人畜共通感染症、人獣共通感染症、ヒトと動物の共通感染症などと、それぞれの立場で使われているが、動物からヒトへの感染症は公衆衛生上とりわけ重要であるとして動物由来感染症という。2000年以降、話題となった感染症でSARS、ウエストナイル熱、サル痘、野兎病など、また国内でも患者が報告された狂犬病や、現在も発生が続いている高病原性鳥インフルエンザなども動物由来感染症である。

ヒトに感染する病原体はウイルスやプリオン、細菌やリケッチア、真菌、原虫、寄生虫とさまざまである。Taylorらはヒトに感染する病原体はその種の数として1,415あり、このうちヒトと動物とに感染するものは868種（61%）で、さらにヒトからヒトへ感染するものは33%存在すると報告している[1)]。実際、わが国の感染症法での疾病類型で1類から4類までの多くが動物由来感染症である。また、これまで知られていなかった新しい感染症（新興感染症）の多くが動物由来の感染症である。

各種のサル類が医科学実験、展示、または愛玩用などとして飼育されている。また、わが国には野生のサルが生息し、時にヒトの生活圏で活動し、ヒトとの接触の機会がある。サル類はヒトと生物学的分類が近縁であることから、特にアカゲザルやカニクイザル等のマカク属サルは、医科学領域の試験研究用に輸入され使用されている。2000年以降輸入されるサルについては感染症法により、動物検疫所で検疫が実施されることになっているが、近年の輸入頭数は**表1**に示すように年間7,000頭以上あり、中国、ベトナム、インドネシア、フィリピンから主に輸入されている。

サル類はヒトと近縁であることから共通する感染症も多くある。主な感染症を**表2**に示した。エボラ

表1　日本に輸入されているサル類の頭数
（動物検疫所における検疫頭数）

2003年	3,831頭
2004年	6,590頭
2005年	5,915頭
2006年	7,198頭
2007年	7,464頭

表2　主なサル類とヒトとの共通感染症

細菌：	結核、細菌性赤痢
ウイルス：	エボラ出血熱、マールブルグ病、Bウイルス感染症、麻疹、E型肝炎
原虫・寄生虫：	アメーバ赤痢
外部寄生虫：	疥癬

国立感染症研究所
獣医科学部　第三室　室長
〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1

Laboratory of Emerging Zoonoses, Department of Veterinary Science,
National Institute of Infectious Diseases
(1-23-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8640)

出血熱やマールブルグ病は、特に重篤な疾病であることから輸入の際の検疫対象疾病となっている。また、麻疹は今年国内で多くの発生をみたが、ヒトで流行が見られる地域から輸出されるサル類にも感染が起こる。さらに結核もヒトからサルへ感染が起きる。これらはいずれもサルにもヒトにも発症を見るものである。これらと異なりBウイルスの感染では自然宿主であるマカク属のサルには明瞭な症状を示さずに持続感染し、時にウイルスを排泄し、これがヒトへの感染となる。これまでのヒトへの感染例は50例程度であるが、感染した場合は進行性の上向性脳脊髄炎を起こし致死的になる場合が高く、サル類由来の感染症として接触の機会が多い関係者では注意が必要な感染症である。本稿ではBウイルス感染症について、病原体の特徴、ヒトおよびサルでの感染状況、症状と診断、治療、また、最も重要と思われる感染防止の対策や咬傷事故時における措置等について概説する。

Ⅰ. 病原体

ヒトにおけるBウイルス病は、1932年米国の研究者が実験中の外見上健康なアカゲザルRhesus macaque（*Macaca mulatta*）から咬傷を受け、局所の皮膚症状、上行性脊髄炎、脳炎を発症し死亡した例の脳脊髄材料からウイルスが分離された。このウイルスは患者のイニシャルからBウイルスと呼ばれるようになった。本ウイルスはヘルペスウイルス科アルファヘルペス亜科シンプレックス属に分類され*Cercopithecine herpesvirus* 1（CeHV1）が正式な名称である。Monkey B Virus, Herpesvirus simiaeなどとも称されているが、一般にB virus（Bウイルス）と呼称される。

シンプレックスウイルス属には、ヒトの単純ヘルペスウイルス1型（Human herpesvirus 1 Herpes simplex virus type 1）や2型Human herpesvirus 2（Herpes simplex virus type 2）、アフリカミドリザルから分離されたCeHV 2（Simian Agent 8, SA8）やヒヒから分離されたCeHV 16（Herpesvirus papio 2）などがある。

Bウイルスは、ニワトリ胚しょう尿膜にポックを形成し、培養細胞（ウサギ腎、サル腎等）でよく増殖し、細胞の円形化や巨細胞形成などの細胞変性を示す。ヒト単純ヘルペスウイルス1型、2型や他のサル類に感染するヘルペスウイルスと高い共通抗原性を示す（**表3**）。マカク属サルでの感染は不顕性または軽症であるが、ヒトおよび新世界ザルやアフリカ産のサルに感染した場合は致死的になる場合がある。また、実験的感染ではウサギは感受性が高く致死的となる。

ウイルス粒子は他のシンプレックスウイルスと同様で、エンベロープを有し、直径120～200nmである。内部のカプシドは直径100～110nmの正20面体構造で、この内側に約二本鎖DNAをゲノムとして含有する。アカゲザルから分離されたE2490株について完全長のゲノムDNAの配列が解析され156,789塩基対からなることが明らかとなっている[4]。G＋C含量は74.5%でHSV1の68.3%やHSV2の70.4%に比べて高いことが特徴である。また、CeHV2やCeHV16でも完全長の配列が解析されそれぞれ76%、76.5%と同等である[5, 6]。Bウイルスには6箇所のDNA複製のオリジンが存在し、74個の遺伝子が同定され、HSVとのホモログが確認されており26.6～87.7%の相同性がある。ただし、HSVの神経病原性に関与する遺伝子とされるγ134.5遺伝子が欠損している。本遺伝子の欠損は近縁のSA8やHVP2でも認められている。この様にゲノムの解析が進んでいるが、本来マカク属サルを自然宿主とするウイルスが、まれであるがヒトなどの異なる宿主に感染を起こし、さらに高い致死的感染を起こすこ

表3 ヒトやサル類のシンプレックスウイルス属ウイルスの特徴

ウイルス	自然宿主	ゲノムサイズ（bp）	G+C含量（%）	HSVとの共通抗原性*
CeHV1（B virus）	アカゲザル	156,789	74.5	+++
CeHV2（SA8）	アフリカミドリザル	150,715	70.0	+++
CeHV16（HVP2）	ヒヒ	156,487	76.5	+++
ChHV	チンパンジー	一部	−	++++
HHV1（HSV1）	ヒト	152,261	68.3	
HHV2（HSV2）	ヒト	154,746	70.4	

＊文献7より

との原因究明に役立つものと考えられる。

Ⅱ. サル類での感染状況

旧世界ザルでアジア地域を原産とするマカク属サルが自然宿主であり自然感染している。多くはアカゲザルやカニクイザルで感染が確認されているが、その他の種（ボンネットザル、ニホンザル、タイワンザル、ブタオザル、ベニガオザル）でも感染している。感染の割合は報告によりさまざまであるが幼令ザルでは少なく、成熟に伴い感染率は上昇し飼育コロニーの80～90%に達する場合もあるとされている。本邦での調査で大学で飼育されているサルについての抗体保有は、マカク属サルで380/948頭（40%）、その内ニホンザルでは34%（211/629頭）であったと報告されている。自然宿主であるサル群における感染経路は、サル間の闘争や繁殖行動により水平感染していると考えられ、ウイルスは体内（特に神経節）に潜伏感染し、免疫抑制やストレスなどの要因で再活性化して唾液、生殖器分泌液中に排泄され、これらが他の個体およびヒトへの感染源となる。

Ⅲ. ヒトでの感染状況

わが国でのヒトでの感染例の報告はないが、世界での感染事例は50例程度とされているが、詳細な記録があるのは26例とされている[3)]。これらの事例の感染に至る暴露の種類が**表4**のように報告されている。多くはサルからの咬傷によるウイルスの暴露が原因であるがサルとの直接接触以外が原因とされるものもある。ヒト感染の多くは1950年代から1973年までのポリオワクチンの検定に多数のサルが用いられた時期である。その後、減少したが1987年には米国フロリダにて3名の患者の発生と1名の二次感染者が発生している。これは患者の病変部に軟膏を塗った際に配偶者が感染した事例である。1989年にはミシガンにて3名、1990年、1997年に各1名の発生が認められている。多くの感染事例はサルによる咬傷やサル材料からの実験室内暴露（針刺しや培養ビンの破損事故など）によるものであったが、1997年の米国アトランタ市での事例は、サルの排泄物と推定されるものを目に浴びたことによりその粘膜から感染し、治療にもかかわらず死亡している。

表4　ヒトへの暴露の種類と感染事例数

サルによる咬傷	10
サルによる引掻き傷	2
サル唾液による傷の汚染	1
組織培養ボトルによる切り傷	1
注射針による刺し傷	2
エアロゾルの可能性	2
サルの頭蓋骨の洗浄	1
注射針による引掻き傷とサルによる咬傷	1
ケージによる引掻き	2
Bウイルス再活性化の可能性	1
ヒト-ヒトの接触	1
粘膜への飛散	1
不明	1
合計	26

文献3より

ウイルス抗体陽性サル群の感染割合が20～100%であるとの報告、また、Bウイルスを排泄するサルの割合が2%との報告を勘案するとマカクサルとの接触の50～250回に1回の確率でウイルスに暴露されるリスクがあると算定されている[3)]。本邦でも多くのマカク属サルが医学実験用や展示動物として飼育されており、咬傷事故は発生していると推定されるが、ヒトでの感染事例は報告されていない。また、マカク属サル原産国である東南アジアなどの地域でも、Bウイルス抗体陽性のサルの存在は明らかにされているものの、ヒトの感染は報告されていない。

Ⅳ. 臨床症状

自然宿主であるマカク属サルにおいては、多くは不顕性感染、または、口腔内に水疱を生じる程度の軽微な症状に終わる。しかし、他のヘルペスウイルスの感染と同様に潜伏感染し、時に再活性化したウイルスを排出する。**写真1**はカニクイザルに見られた口腔内の潰瘍で、非常にまれに観察された例である。

ヒトでの発症までの潜伏期間は、暴露後早い場合2日、通常2～5週間であり、重度の脳脊髄炎症状を呈し、最後には呼吸麻痺等により死に至る。感染耐過したヒトにおいても神経系に重度の後遺症が見られる。ヒトにおけるBウイルス感染を示唆する症状は初期、中期、後期に分けて**表5**のように記載されている[2)]。例外的に約10年の潜伏感染後、再活性化により発症した例もあるが、サル取扱い経験者と接触の無いヒトでの抗体調査で不顕性感染の証拠は見いだされていない。

写真1　カニクイザルに見られた口腔内の潰瘍病変
（旧国立感染症研究所筑波医学実験用霊長類センター提供）

表5　Bウイルス感染を示唆する臨床症状

初期症状（見られない場合もある）
・暴露部位または周辺に水疱性発疹、または潰瘍形成
・暴露部位に激しい痛み、またはかゆみ
・部分的なリンパ腺症

中期の症状（見られない場合もある）
・発熱
・暴露部位または周辺部位（拡大する場合と拡大しない場合）のしびれ感、知覚異常、または、その他の神経感覚異常
・暴露した四肢での筋肉弛緩、または麻痺
・結膜炎
・継続するしゃっくり

後期の症状（早期治療により回避可能）
・静脈洞炎
・頚部硬直
・24時間以上継続する頭痛
・吐き気と嘔吐
・脳幹の症状：複視、構語障害、嚥下障害、めまい、交差片側不全麻痺、小脳性運動失調、交差感覚消失、脳神経麻痺、落下発作
・精神状態の変化
・中枢神経系の障害やウイルス脳炎に該当するその他の症状：尿貯留、呼吸障害、痙攣、攣縮、片側麻痺、片側下肢麻痺、他の局所的神経症状、進行上行性麻痺、または昏睡

文献2より

Ⅴ. 検査診断

診断はサルと接触した事実や上記症状とを考慮した上での診断が重要である。実験室診断は他の感染症と同様で、病巣部からのウイルス分離が最も確実な方法である。検査材料（咽頭ぬぐい液、脳脊髄液、咬傷部、擦過部位の生検組織など）をVero細胞等に接種し、細胞変性と共に分離されたウイルスについて同定を行う。本邦では国立感染症研究所で診断目的の少量培養をBSL3で実施しうることになっている。近年では迅速にウイルスの存在を証明する手法として広く応用されているPCR法により、検体中のBウイルスゲノムを特異的に増幅検出する手法も用いられる。増幅されたDNA断片については塩基配列の解析もしくは特定の制限酵素での切断パターンを解析し、近縁の他のヘルペスウイルスと鑑別する必要がある。

感染初期には応用できないが、血清抗体の検出は感染が起きたことの検証に実施される。不活化したBウイルス感染細胞の抽出液を抗原として行われるが、本邦での大量培養は実施できないため不活化抗原を輸入して行うか、または共通抗原性のあるミドリザル由来ヘルペスウイルス（Simian Agent 8）や、ヒヒ由来のウイルス（Herpesvirus Papio 2）感染細胞の不活化抗原が利用される。また、組換え発現Bウイルス蛋白の抗原としての利用も可能である。これらの抗原を用いたELISA、ウエスタンブロット法、ドットブロット法により血清抗体を検出する。しかしながら感染した可能性のあるヒトでの抗体検出時には、高い共通抗原性のあるヒト単純ヘルペスウイルスに対する抗体との区別が必要となり、競合ELISA法やドットブロット法が必要であり、感染前または直後の血清と、その後の血清中の抗体価を比較検証することが重要である。

Ⅵ. 発症予防、治療

Bウイルスに感染していてもマカク属サルにおいては症状が顕性化することは少なく、再活性化してウイルスを排泄する可能性があり、アジア産マカク属サルおよびその生材料を取り扱う場合には、常に本ウイルスの感染の危険性を考慮して作業を行う必要がある。サルからの咬傷、引っ掻き、サル生材料取扱中の針刺し事故などが起きた時には、直ちに洗浄を行い、あらかじめ策定しておいた対応方針に従って、関係責任者、医師等に報告し診断や検査、予防投薬の必要性等について判断をする必要がある。暴露後の発症予防措置の確実な有効性を示す証明は、本疾病の事例は非常に少なく、予防投薬等の有効性を検証するためのデータは少ない。米国ワーキンググループでまとめられた暴露後の発症予防措置が感染のリスクの程度に応じて3つのカテゴリーに分けて示されている（**表6**）。また、発症予防投薬や治療投薬が必要とされた場合に用いられる抗ヘルペス剤のアシクロビルやガンシクロビルの処方も

表6　Bウイルスに暴露したヒトに対する暴露後発症予防措置の推奨

発症予防措置実施の推奨
・高リスクの感染源（例えばマカク属サルで、健康状態が悪い、免疫不全・免疫抑制下、ウイルス排出が既知、またはBウイルス疾患に適合する病巣があるもの）による皮膚（皮膚の損傷）または粘膜暴露
・皮膚（皮膚の損傷）または粘膜（傷の有無によらない）の暴露で、洗浄が不十分な場合
・頭部、頚部、体躯の裂傷がある場合
・深い咬傷
・神経系、Bウイルスの疑いのある病巣、瞼、または粘膜由来の組織および液体に使用された注射針による針刺し
・(a) サルの口腔や性器の病巣または神経系組織由来の液体で汚染されたあるいは (b) Bウイルスを含んでいることが既知な物体に暴露した後に刺し傷や裂傷を負った場合
・洗浄後の培養がBウイルス陽性であった場合

発症予防措置実施の考慮
・粘膜飛散を十分に洗浄した場合
・裂傷（皮膚の損傷）を十分に洗浄した場合
・健康状態の悪い、または免疫不全・免疫抑制下のマカクザル由来の血液に関与する注射針に暴露した場合
・(a) 体液（病巣部以外の部位からの体液）で汚染された物体あるいは (b) 感染している可能性のある細胞培養に暴露した後に刺し傷や裂傷を負った場合

発症予防措置実施を避ける
・皮膚に損傷のない皮膚暴露
・ヒト以外の霊長類のうち非マカクザルに関与する暴露の場合

(a) : マカクサルによる咬傷、あるいは眼・口腔・性器からの分泌物、神経系組織、およびマカクザルによって汚染された物体（例えばケージや器具）との接触が含まれる。
文献3より

表7　発症予防と治療

	1次選択薬	代替薬
発症予防	バラシクロビル 1g、経口 8時間毎、14日	アシクロビル 800mg、経口 1日5回、14日
治療 中枢神経症状なし	アシクロビル* 12.5 − 15mg/Kg, 静脈内 5時間毎	ガンシクロビル* 5mg/Kg, 静脈内 12時間毎
中枢神経症状あり	ガンシクロビル* 5mg/Kg, 静脈内 12時間毎	

＊：症状消失後、2回以上のウイルス培養が陰性の結果が出るまで10 − 14日間は継続
文献3より

あわせて示されている（**表7**）。感染予防のためのワクチンは存在しない。なお、発症患者の治療看護に当たっては患者の隔離の必要はないが、病巣部からの感染の可能性を考慮して、手袋マスクの着装眼鏡等による粘膜面の保護の備えが必要と考えられる。

Ⅶ. 感染予防対策

Bウイルスはアジア産マカクザルに保有されていることから、これらのサルの繁殖コロニーにおいてBウイルス抗体陽性ザルを検査摘発排除して、Bウイルスフリーのコロニーの作出が試みられた。しかしながら、定期的な抗体検査の実施にもかかわらず長期の飼育期間後には新たな感染ザルが見つかるなど陰性の検証が非常に困難であり、試験研究に必要な頭数の確保には至っていない。このようなことから、アジア産マカクザルの取り扱いは本ウイルスが感染しているものとして作業する必要がある。

飼育施設においてはサルからの咬傷事故などを低減するために、作業者においてはサルの取り扱い技術の向上、正常なサルにおいてもウイルスを排泄していることがあることを十分に理解して作業に当たるようにする、手袋、マスク、ゴーグル、フェイスマスク等の個人防護衣を確実に装着するように心がけることが重要である。また、麻酔下にないサルを安全に保定するためのスクイーズケージの使用等などハードウエアの整備が必要である。

また、咬傷等の事故が発生した場合の応急措置の方法手順の整備、作業者の周知徹底は重要である。とくに、何らかの暴露を受けた可能性がある場合は、

まず十分な洗浄を実施することが重要である。そのために洗浄剤等の配置等に配慮し、的確に実施されるようなマニュアル等を確認できるように掲示しておく必要がある。検査等のための採材は十分な洗浄が行われた後に実施すべきである。さらに、事故報告にしたがって担当医師による診察（けがや暴露の部位や情況、直後の洗浄の有無など）やカウンセリング、当該サルの健康状態やＢウイルス感染状況の把握などを関係者で総合的に判断し、Ｂウイルス感染の可能性の程度を定め、検査、発症予防投薬の必要性を判断する必要がある。これらの一連の対応ストラテジーはあらかじめ準備しておくことが是非必要である。

おわりに

Ｂウイルス感染症は感染した場合のヒトへの健康被害はその個人には重大であるが感染の効率は低く、適切な作業を実施していれば過度に心配する必要はないと考えられる。しかし、医学実験や試験施設、また動物園や野猿公園では多くのマカク属サルが飼育されており、接触する可能性のある人または管理者は十分な感染防御対策を心がけるべきである。ウイルスの分子生物学的基礎情報は着実に解析されてきている。しかしながら、なぜＢウイルスを排泄するマカクザルが多数存在し、ヒトが咬傷などで暴露された可能性があるのに感染者がこれほど少ないのか、日本を含めマカクサル棲息地域では患者の報告がないのか、また、なぜ自然宿主以外に感染した場合に重篤な疾病を起こすことになるのか、等々解明されるべき疑問は多く残されている。また、抗体検査に関しては他のシンプレックスウイルスと容易に区別して測定する手法等の開発が望まれる。

文　献

1）Taylor LH, Sophia M. Latham SM, and Woolhouse MEJ : Risk factors for human disease emergence. Phil. Trans. R. Soc. Lond. B **356** : 983-989, 2001.

2）Holmes GP, Chapman LE, Stewart JA, *et al*.: Guideline for the prevention and treatment of B-virus infections in exposed person. Clin Infect Dis **20** : 421-439, 1995.（和訳）長 文明：Ｂウイルス：予防法と治療法のガイドライン. オベリスク **1997** 増刊号 : p6-23, 1997.

3）Cohen JI, Davenport DS, Stewart JA, *et al*.: Recommendations for prevention of and therapy for exposure to B virus（Cercopithecine Herpesvirus 1）. Clin Infect Dis **35** : 1119-1203, 2002.（和訳）光永総子, 藤本浩二, 中村伸：Ｂウイルス（*Cercopithecine Herpesvirus 1*）感染の予防、緊急対応および治療に関するガイドライン. 霊長類研究 **20** : 147-164, 2004.

4）Perelygina L, Zhu L, ZurkuhlenH, et al.: Complete sequence and comparative analysis of herpes B virus（*Cercopithecine herpesvirus 1*）from a rhesus monkey. J. Virol. **77** : 6167-6177, 2003.

5）Tyler SD, Peters GA, Severini : Complete genome sequence of cercopithecine herpesvirus 2（SA8）and comparison with other simplexviruses : Virology **331** : 429-440, 2005.

6）Tyler S, and Severini A : The complete genome sequence of herpesvirus papio 2（*Cercopithecine herpesvirus 16*）shows evidence of recombination events among various progenitor herpesviruses. J. Virol. **80** : 1214-1221, 2006.

7）Elmore D and Eberle R.: Monkey B virus（Cercopithecine herpesvirus 1）. Comparative Medicine **58** : 11-21, 2008.

8）吉川泰弘：Ｂウイルス感染症、竹田美文、五十嵐章、小島荘明（編）：エマージングディジーズ、pp265-270、近代出版、1999