

## 人類と感染症との闘い

—「得体の知れないものへの怯え」から「知れて安心」へ—

# 第6回「ウエストナイルウイルス」 —アレキサンダー大王の死因？

かとう しげ たか  
加藤 茂 孝  
Shigetaka KATOW

## I. バビロンとニューヨーク

### 1. アレキサンダー大王の死

米軍を中心としたアフガニスタン攻撃（2001年10月～）で、タリバンの拠点として知られるようになった都市がある。カンダハール Kandahar である。しかし、この都市はBC330年頃の古代から広く知られた街であった。

この都市名はアフガニスタン攻撃以前から知っているが、繰り返し報道されているのを聞いている間にこの名前の語源に気が付いた。「そうだ！きっとこれはアレキサンドリアに違いない」。アレキサンダー Alexander (大王)<sup>\*1</sup> (図1)はペルシャ語・アラビア語圏ではアリスカンダール al-Iskandar、またはイスカンダール Iskandar と呼ばれている。その名前の前半の「イス」が略されてカンダール、すなわちカンダハールになったのに相違ない。

アレキサンダーは自分が征服した土地に次々と自分の名前を冠した都市を建設して行った。すなわちアレキサンドリアである。一説には74都市もあったというが、エジプトのアレキサンドリアはその中で唯一現在まで残っている都市名である。同名の多数の都市アレキサンドリアを区別するためにアレキサンドリアの後ろに地名が付けられた。例えばアレキサンドリア・アラコシア Alexandria Arachosiorum、この都市こそが今に残るカンダハールの始まりである。

さて、そのアレキサンダーは現在のアフガニスタンとパキスタンの国境のカイバー峠を越えてインドに至るが、配下の武将らの反対でインド征服を諦めて帰途につく。そしてバビロン（現在のイラクの首

都バグダッドの南100km）で熱病のために2週間患った後に死亡する。BC323年、6月10日のことであった。高熱という症状とバビロンの熱帯という地理的条件から、古来マラリアで亡くなったとされてきた。

プルタークの書いた「英雄伝」<sup>\*2</sup>によれば、その時の様子は、次のようであったという。

「アレクサンドロスがバビュローンに入ろうとしている時に、、、城壁のところまで行くと、多くのカラスが喧嘩をして互いにつつきあい、その内幾羽かが大王の足元に落ちた」。公の日記によれば発熱したのはダイシオスの月（現在の6月ころ）の18日で、その間、熱が下がらずその月の28日に亡くなった。「アレクサンドロスが間違いじみた熱を出して激しく咽喉が渇き葡萄酒を飲み、それからうわごとが始まって、、、命を終えた」。



図1 アレキサンダー大王<sup>\*1</sup>  
(国立ナポリ考古学博物館)

\*1 イッソスの戦い (BC333年) で、愛馬ブケファルス Bucephalus に跨るアレキサンダー大王。(ナポリ国立考古博物館).  
<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/a/ac/BattleofIssus333BC-mosaic-detail.jpg>

## 2. ニューヨークのカラスの死

1999年8月23日、ニューヨーク市郊外のQueens北部にある病院の感染症内科医が、ニューヨーク市保健局に2例の脳炎患者症例を報告した。その後の市保健局の調査により、6例の脳炎患者がQueens地区で発生していることが判明した。このヒトにおける流行と相前後して、地域保健局はニューヨーク市のトリ\*<sup>3</sup>(特にカラス 図2)が大量に死亡しているのに気づいていた。9月7~9日にかけてBronx動物園では2羽のフラミンゴと、鶺鴒・アジアキジ各1羽が死亡した\*<sup>4</sup>。

これらのヒトやトリの死亡は、当初、血清中の抗体が陽性に出たことから、南北アメリカ大陸に常在するセントルイス脳炎(St. Louis encephalitis, SLE)と診断された。しかし、その後ヒト、トリ、蚊から分離されたウイルスをCDC(米国疾病対策センター)が分析して、それはウエストナイルウイルス(West Nile Virus, WNV)の感染によることが判明した。SLEウイルスとWNウイルスはフラビウイルス科の同じ日本脳炎ウイルスグループに属するので\*<sup>5</sup>(図3)、血清抗体を測定した場合交差反応が起こる。それが当初SLEと診断された原因である。同じ血清についてWNの抗体価を計るとSLEよりもさらに高い価を示した。その年には、7名の患者が死亡している。さらに馬でも死亡例が記録された。従来アメリカ大陸には全く存在しないと思われていたWN



H. C. Kyllingstad (photo) University of Michigan Museum of Zoology

図2 American crow \*<sup>3</sup>

ウイルスのこの大陸への衝撃的な上陸であった。

## II. ウイルスの分布と伝播

### 1. WNウイルスの発見と世界分布

アフリカが植民地の争奪の対象とされていた19世紀末、英領スーダン南部の白ナイル川西岸地域が西ナイル地方と呼ばれていた。この地は、所属がさまざまに移動して、一時期にはベルギー領コンゴに含まれたりするが、1912年に英領ウガンダに編入され、西ナイル州とされた\*<sup>6</sup>。WNウイルスは、1937年黄熱の研究者がこのウガンダのウエストナイル地方の熱病の女性から単離した未知のウイルスで、この地方名に因み西ナイルウイルスと命名された\*<sup>7</sup>。現在は、ウガンダでは広域自治体が廃止されたためいくつかの小さな県に分割され、この西ナイル州という地名はなくなっている。黄熱ウイルスは1927年に始めて分離された\*<sup>8</sup>。野口英世が黄熱の研究中にアフリカのガーナで死亡したのは、この直後である(1928年5月21日)。その後も黄熱の研究は続いており、その研究過程でWNウイルスが発見されたことになる。

WNウイルス自体は、最初に発見されたアフリカ以外に、オセアニア、中東、中央アジア、ヨーロッパに広がっている。20世紀後半の50年間のWNウイルスの流行はこれらの地域に局限してい

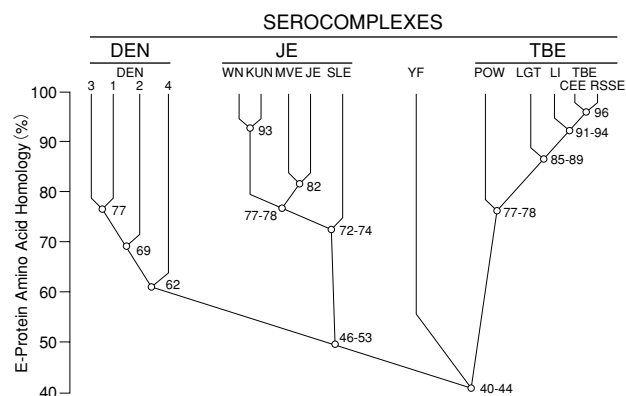


図3 DEN、JEおよびTBEの各抗原群に属するウイルスの分布\*<sup>5</sup>

- \*2 Plutarchus "Vitae Parallelae", 河野与一訳「プルターク英雄伝No.9」岩波文庫(1991)  
 \*3 (アメリカカラス) American crow *Corvus brachyrhynchos* (photographer) H. C. Kyllingstad. University of Michigan Museum of Zoology. [http://animaldiversity.ummz.umich.edu/site/resources/h\\_c\\_kyllingstad/AmericanCrow.jpg/view.html](http://animaldiversity.ummz.umich.edu/site/resources/h_c_kyllingstad/AmericanCrow.jpg/view.html)  
 \*4 (WNV in New York) Outbreak of West Nile-like viral encephalitis-New York, 1999. MMWR, 48 (38) : 845-49, (1999)  
 \*5 (フラビウイルスの系統関係) DM Knipe et al. ed. "Fields Virology" 4<sup>th</sup> edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1048, (2001)  
 \*6 <http://ja.wikipedia.org/wiki/%E8%A5%BF%E3%83%8A%E3%82%A4%E3%83%AB%E5%9C%B0%E6%96%B9>  
 \*7 KC Smithburn et al.: A neurotropic virus isolated from the blood of a native Uganda. Am J Trop Med 20, 471-92, (1940)  
 \*8 A Stokes et al.: Transmission of yellow fever to Macacus rhesus, preliminary note. JAMA 90 : 253-54, (1928)

る<sup>\*9</sup>(表1)。その限局状態を1999年末現在の日本脳炎ウイルスグループの世界分布として示す<sup>\*10</sup>(図4)。WNウイルスが分類上属しているフラビウイルス科Flaviviridaeは、この科の代表的ウイルスである黄熱yellow feverウイルスの名前に由来する。すなわち、ラテン語のflavus黄色である。フラビウイルス科の1属である狭義のフラビウイルス属flavivirusは、デングウイルス(DEN)、日本脳炎ウイルス(JE)、ダニ媒介性脳炎ウイルス(TBE)、黄熱ウイルス(YFV)の4グループに分かれている<sup>\*5</sup>(図3)。日本脳炎ウイルスグループを構成しているのは、WNウイルス、SLEウイルス、日本脳炎ウイルス、マレーバレーウイルス、クンジンウイルスの5ウイルスである。面白いのは、同じ日本脳炎ウイルスグループ内でみごとに地理的な棲み分けが世界地図上で見られていることである。ところが、この分布が1999年のニューヨークへのWNウイルスの上陸の後、数年で一変することになった。即ち南北アメリカではSLEウイルスは未だに少数例の患者が出ている事は変わらないが、WNウイルスが南北アメリカ全地域に拡大した<sup>\*11</sup>(2008年現在、図5。この図ではSLEの分布が描かれていない)。その集団に新しく導入されたウイルスに対する免疫が集団内に全く無いとき、集団の中で急速に拡大するという現象が見られる。南北アメリカではSLEウイルスが、以前独占的に棲み分けているように見えたのは、単にWNウイルスの上陸機会がなかったからに過ぎない。

今(2010年)や、米国では本土全体でWNウイルスが見つかっており、この間に最大の患者数を記録した2003年には、米国だけで患者9,862人、死亡264人が報告されている。この年にはカナダ(患者1,119名、死亡10名)、メキシコ(患者6名、死亡なし)にも広がっている。

米国におけるヒトの致死例は50歳以上が多い。

表1 ウエストナイル熱の流行<sup>\*9</sup>

・イスラエル	1951～1954, 1957, 2000
・フランス	1962, 2000
・南アフリカ	1974
・ルーマニア	1996
・イタリア	1997
・ロシア	1999
・米国	1999～2010(現在)

(CDC)

例えば1999年のニューヨーク市における死亡4例はいずれも68歳以上であった。また、感染場所については、1999年の患者37名の内、1例は6月にアフリカに旅行しているが、34例はWNウイルスの常在地域への渡航歴は無かった。2例については情報なし<sup>\*4</sup>。したがってほとんどの患者はWNウイルスの流行地のアフリカなどで感染したのではなく、アメリカ大陸、それも米国内ニューヨーク市近郊で感染したと考えられた。網羅的な調査の結果アカイエカ*Culex pipiens*<sup>\*12</sup>(図6)の他に13種の蚊から(2009年にはさらに増えて60種以上になっている)、また鳥類ではカラス、ブルージェイ、スズメ、タカ、ハト等220種類以上に及ぶ種からウイルスが分離された。真冬の2000年2月に、下水道から集めてプールの蚊から、またRed tail Hawkの脳からウイルスが分離されている。したがって、ウイルスが越冬したと考えられるに至った。

当初、全体の致死率は約10%とされていた(1999年で7/62)。しかし、患者の臨床診断が明確になり、かつ患者数が拡大した2000年以降で見ると致死率は10%より低くなっている。

## 2. トリを好む蚊

1999年の流行では、トリ、特にカラスの大量死が特徴的であった。一体何が変わったのだろうか？

アフリカのウガンダでのWNウイルスの本来の媒介蚊は、その分布域からネッタイシマカ*Aedes aegypti*であったのではないかと考えられている。これに対して、米国での主要な媒介蚊はトビロイエカ*Culex pipiens pipiens*と*Culex tarsalis*(和名なし)とみなされている。このアカイエカ*Culex pipiens*の仲間は野鳥吸血嗜好性が高いので、これがカラスなどの野鳥を媒介した米国での流行に大きな役割を果たしていると考えられている(小林陸生)。

## 3. WNウイルスの感染サークルと伝播

このウイルスは蚊-トリのサイクルで維持されている。馬やヒトはたまたま感染することがあるに過ぎない<sup>\*13</sup>(図7)。また、トリ以外の中間宿主としてコウモリも考えられている。ダニにも感染するがダニが媒介するという確証はない。

\*9 (WNの症状)倉根一郎：ウエストナイル熱の診断・治療ガイドライン <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou08/01.html>

\*10 1999年のWNVの世界分布：倉根一郎

\*11 (現在のWNVの世界分布) <http://www.nih.gov/vir1/NVL/WNVhomepage/WNV.html>

\*12 *Culex pipiens pallens* アカイエカの写真 <http://www.nih.gov/niid/entomology/picture/pallens/pallens.html>

\*13 (WNVの感染サイクル) <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/qa/transmission.htm>



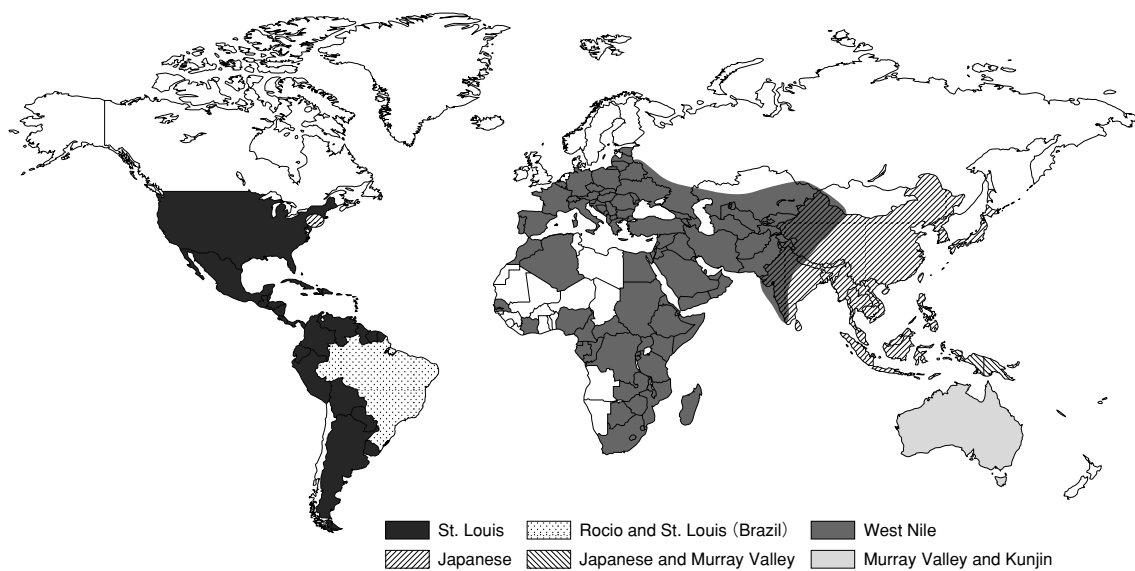


図4 日本脳炎抗原群に属するウイルスの分布 (1999) \*10

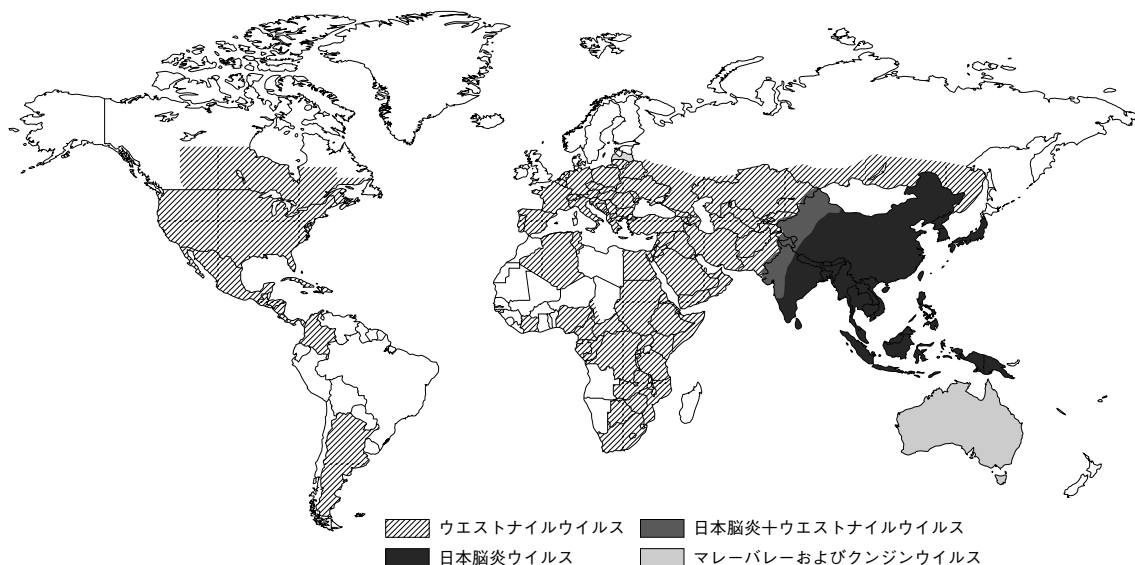


図5 ウエストナイルウイルスの流行地域 (2009年) \*10



図6 アカイエカ \*12

(写真提供：国立感染症研究所 昆虫医科学部)

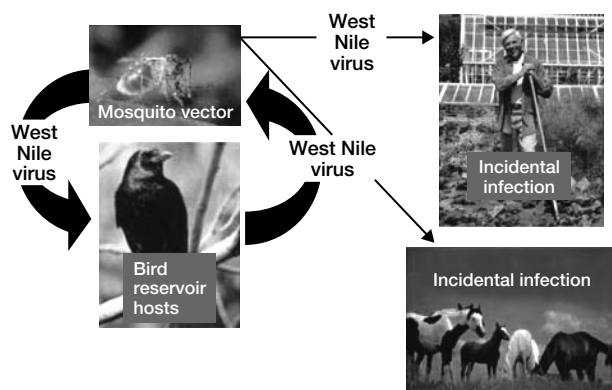


図7 West Nile Virus Transmission Cycle \*13

主に *Culex* (イエカ) の吸血によって感染する。アフリカや中東においては *Culex univittatus* とチカイエカ *Culex pipiens molestus* が、アジアにおいては、コガタアカイエカ *Culex tritaeniorhynchus*、アカイエカ *Culex pipiens pallens* などが主要な媒介蚊であるが、ヤブカ属 *Aedes* も媒介可能である。

温帯地域では、WN ウイルス感染症が発生するのは夏の後半から初秋にかけてである。

通常、人間同士の直接感染は起こらない。しかし、米国では臓器提供者から移植を受けた患者による感染例があった<sup>\*14</sup>。すなわち、2002年に1人のドナー(臓器提供者)から移植を受けた4名の移植患者が感染し、3名が脳炎を発病し、腎臓移植を受けた1名が死亡した。また、2005年に1人のドナーから移植を受けた4名のうち3例が感染した事例<sup>\*14</sup>がある。他にもカナダで4症例が移植により感染し、脳炎を発症した事例がある。さらに輸血を介したWN ウイルスのヒトへの感染例もあることが判明した<sup>\*15</sup>。

米国への侵入経路としては、

- 1) 感染した人、
- 2) 人が感染した脊椎動物を持ち込んだ、
- 3) 飛行機や船が媒介蚊を運んだ、
- 4) 感染鳥(渡り鳥やペットの鳥)が運んだか、嵐で飛ばされた、
- 5) 意図的に持ち込まれた(テロリストなど)

の可能性が考えられている。3) 4) の可能性が高い。

実際に2002年にロサンゼルス空港の職員がWN ウイルスに感染したことがあり、当時、まだロサンゼルスではWNの発生は報告されていないので、蚊が飛行機で持ち込まれた可能性は高い。一般的な推論としてニューヨークへはイスラエルからペットの鳥によってもたらされたのではないかといわれている。それは、分離ウイルスの遺伝子系統解析から、ウイルスの由来がイスラエルで1998年に死亡したガチョウから分離されたウイルスと極めて近かったからである<sup>\*16</sup>(図8)。実際はどの経路であったか

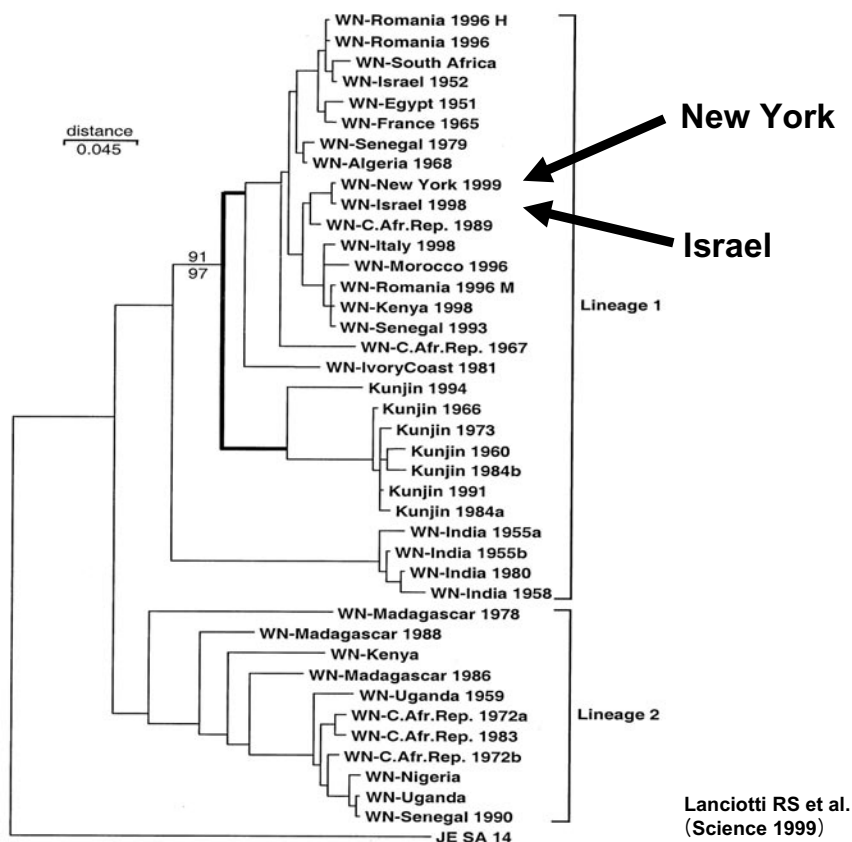


図8 <sup>\*16</sup>

\*14 (臓器移植と感染) West Nile Virus Infections in Organ Transplant Recipients – New York and Pennsylvania, August–September, 2005. MMWR Dispatch, October 5, (2005)

\*15 (輸血と感染) A. Macedo de Oliveira et al.: West Nile Virus blood transfusion-related infection despite nucleic acid testing. transfusion 44, 1695-99, (2004)

\*16 (イスラエルから来たウイルス) Lanciotti, RS: Origin of the West Nile virus responsible for an outbreak of encephalitis in the north-eastern United States. Science 286, 2333-37, (1999)

に関しては最終確定はされていない。

遺伝子解析が技術的に容易になったことから、遺伝的系統の分析は、細菌、動物、植物のすべてにおいて飛躍的に進んだ。ウイルス病もその恩恵に浴している。

#### 4. 日本への輸入例

日本国内では、2005年9月に米国カリフォルニア州ロサンゼルスから帰国した30歳代の男性会社員が川崎市立川崎病院で診察を受け、国立感染症研究所で血液検査をした結果、国内初のWNウイルス感染患者と診断された<sup>\*17</sup>。

#### 5. WNの症状<sup>\*9</sup>

感染者のうち80%は症状が現れない(すなわち、発症率は20%)。症状に対応してウエストナイル熱とウエストナイル脳炎とに分けられている。

##### (1) ウエストナイル熱

潜伏期間は通常2～6日。発熱・頭痛・咽頭痛・背部痛・筋肉痛・関節痛が主な症状である。発疹(特に胸背部の丘疹が特徴的。痒みや疼痛を伴うこともある)・リンパ節が腫れる・腹痛・嘔吐・結膜炎などの症状が出ることもある。

##### (2) ウエストナイル脳炎

感染者の0.6～0.7%(発症者の3～3.5%)がウエストナイル脳炎を起こす。病変は中枢神経系であり、脳幹・脊髄も侵される。したがって、激しい頭痛・高熱・嘔吐・精神錯乱・筋力低下・呼吸不全・昏睡、不全麻痺・弛緩性麻痺など多様な症状を呈し、死に至ることもある。また、網膜脈絡膜炎も併発する。

#### 6. 地球温暖化との関連

近年、地球温暖化が世界的に問題になっている。そして温暖化による蚊の生息域の拡大(北半球では北への拡大)と、その蚊が媒介する感染症の拡大の可能性が関心を呼んでいる。蚊が媒介するWNウイルスの米国上陸と、この地球温暖化とは何か関係があるのだろうか。

蚊の生息域の話題に限定して日本で現在確認されているものは、(1)ヒトスジシマカ *Aedes albopictus* の東北地方への拡大、(2)近畿地方でのコガタアカイエカ *Culex tritaeniorhynchus* の越冬幼虫の確認、(3)

東南アジアで日本脳炎を媒介する *Culex vishnui* の沖縄への侵入がある。

では、WNウイルスの場合にはどうなのか?

先に述べたように、ニューヨークでのWNウイルスの越冬が確認されている。蚊もまた越冬可能なものがある。それは、ヒトスジシマカであり、東南アジア地域に生息するこの蚊の中でも、日本や韓国の蚊のみ卵生越冬が可能である。この越冬可能なヒトスジシマカは、日本からの古タイヤの中の溜まり水によって米国までもたらされた可能性がある。実際1984年米国テキサス州ヒューストンでのヒトスジシマカの発生は古タイヤの溜まり水が媒介したのではないかと考えられている。ヒューストンはタイヤ再生工場が多く、また日本は年間1,000万本も古タイヤを海外へ輸出しているからである。そして、このヒトスジシマカもまた、WNウイルスを媒介できる種である。しかし、ヒトスジシマカは米国でのWNウイルス媒介蚊の主力ではないと考えられている。それは、この蚊は野鳥への吸血嗜好性は高くなく、哺乳動物への嗜好性が高いからである。

蚊が殖えやすい自然条件があることと、蚊が媒介する感染症が増えることとは直ちには繋がらない。平常に蚊の幼虫(ぼうふら)対策をしているかどうかで大きく異なる。米国イリノイ州クック郡で、蚊の幼虫対策の有無でWN患者の数が5～10倍も異なることが判明している。

その他の動物媒介感染症(特に蚊、ノミ、ダニなどによるもの)も含めて、媒介動物の分布域拡大は確かに感染症の潜在的リスクを高めるけれども、国家や地域の公衆衛生的な対策の効果は、それをしのぐものであることが分かっている。

WNウイルスの侵入には、十分に注意を払わなくては行けないが、まれに輸入例は起こるとしても、直ちにWNウイルスの日本への侵入拡大が起こることは無いと思われる。日本で実行可能なこととしては、トリの検疫が大切であろう。実際、日本の検疫所では、米国におけるWNウイルスの侵入発生以降、トリへの検疫を強化している。

#### 7. 南アフリカ 2009年

CDCの発行している *Emerging Infectious Diseases* の2010年3月号に、南アフリカのプレトリア大

\*17 丸山純ほか：ウエストナイル熱患者の国内初報告事例について *Infectious Diseases Weekly Report Japan*, 7 (40) p13-14, (2005)  
小泉加奈子ほか：本邦で初めて確認されたウエストナイル熱の輸入症例。 *感染症学雑誌* 80 (1): 56-57, (2006)

学の獣医学生が病死した子馬1頭を解剖していて、WNウイルスに感染したという報告が出た\*18。

この学生は09年5月に病死した子馬の解剖を行った。その6日後、発熱、倦怠感、筋肉痛、項部硬直、激しい頭痛が出現。発疹は2日後出現し、症状は約10日間続いた。学生と子馬から抽出したRNA (WNウイルスの遺伝子はRNA) の分析から、WNウイルスの存在が確認された。普通、感染馬からヒトに感染する危険性はない。それは感染馬の血液中のウイルスはごくわずかであり、蚊を感染させるのに十分ではないからである。

「学生は骨鋸を使い、馬から脳を除去し、多くの飛沫に曝露されました。馬を剖検した時には獣医たちは手袋をつける以外には、何も予防策はしていませんでした。今後獣医たちは脳炎死の動物を剖検する時には、目の保護、手袋、マスクをつけることにしました」と准教授。その学生は回復し、現在では獣医になっている。

### Ⅲ. アレキサンダーの死因

#### 1. 再び、バビロンへ

2003年になって、CDCの発行している科学雑誌にアレキサンダー大王の死因はWN脳炎ではないかという報告が掲載された\*19。それによれば、彼がバビロン入城のときの、カラスの死亡が、ニューヨークにおけるWNウイルスの侵入時と同じ光景であることに注目している。それ以前の歴史家は、発熱症状に強く関心を示してマラリアなどではないかと推論しているが、カラスの死亡に着目したものはこれまで誰も居なかった。1999年のニューヨークにおけるカラスなどの大量死によって、初めてアレキサンダー大王のWNウイルス感染の可能性が

浮かび上がってきた。

カラスの死に加えて、古代都市バビロンは現在のWNウイルスの流行地に含まれている！果たしてBC330年頃に、バビロンにWNウイルスが流行していたのかどうかは分かっていない。その当時の新興感染症であったかもしれない。というのも、彼はその人生の短期間でアフリカ東北部からインド西部に亘るその当時最大の世界帝国を作り上げたが、その過程で大量のヒトと物の移動があった。これらのヒトと物の大規模移動が、感染症の伝播に大きな役割を果たしているのは、多くの感染症において共通している。現代は、アレキサンダーの時代に比べれば移動するヒトも物も桁違いに多い。しかも、移動のスピードは1日で地球の反対側にまで到達する。

彼のうわごと、発熱などの症状はWN脳炎の症状と矛盾しない。事実がどうであったかについては誰も知るよしもないが、自分自身の軍隊の大量移動が引き金となった新興感染症としてのWN脳炎による死亡の可能性が高い。

このように動物媒介性の感染症の新たな出現や伝播は、ヒトや物の大量移動を基礎として、例えば媒介動物である媒介蚊の分布域の拡大や、ウイルスの蚊に対する広い宿主域や、その変動によることが大きく、感染症の生態学としても、大変興味深い。一方でアレキサンダー大王の死因のように、過去の歴史の解釈さえ変える可能性がある。それが、また大変興味深い。

#### 謝 辞

本稿に対して貴重なコメント寄せられた各氏に感謝致します。伊東孝之、井上榮、牛田美幸、小林睦生、高崎智彦、森田公一 (50音順)。

\*18 (馬の解剖で感染) M Venter et al. Transmission of West Nile Virus during horse autopsy. *Emerging Infectious Diseases* 16 (3) : 573-75, (2010)

\*19 J S Marr et al.: Alexander the Great and West Nile Virus Encephalitis. *Emerging Infectious Diseases*. 9 (12), (2003)