レストンエボラウイルスに関するリスクアセスメント

国立感染症研究所
（2017 年 3 月 31 日現在）

・要旨

レストンエボラウイルスは、フィロウイルス科エボラウイルス属の 5 つの亜属の一つである。エボラウイルス属の他の亜属（ザイール、スーダン、ブンディブギョおよびタイフォレストエボラウイルス）と異なり、本ウイルスはアフリカ地域外に分布し、フィリピンの動物（サル、ブタ）から本ウイルスが分離されている。また、中国ではこのウイルスの遺伝子がブタなどから検出されている。

1989 年以降、合計 15 例のヒト感染例（実際にウイルスが分離、または遺伝子が増幅された例はない）が報告（米国から 4 例、フィリピンから 11 例）されているが、これまで症状を呈した例はない。本ウイルスはヒト以外の霊長類（以下、サルとする）に病原性を示すことが確認されている。15 例の感染者は、サル検疫施設の検疫業務従事者、養豚施設や食肉処理施設での感染が疑われる症例であった。米国における症例はフィリピンから輸入したサルの検疫施設の従事者であった。

これまでの研究から本ウイルスの自然宿主はコウモリであると考えられている。サルやブタがコウモリから（直接もしくは間接的に）レストンエボラウイルスに感染し、ヒトはその感染したサルやブタから感染したと考えられている。

本ウイルスによるヒトの感染症は、他のエボラウイルス属ウイルスが原因となる場合と同様に、感染症法の「エボラ出血熱」として全数届出対象である。また、同法ではサルの本ウイルス感染症についても規定され、診断した獣医師はサルのエボラ出血熱として管轄保健所に届け出なければならない。

・背景

1989 年から 1996 年の間に、米国やイタリアのサル検疫施設、およびフィリピンのサルの飼育施設において、飼育中のカニクイザルが死亡したり重篤な症状を呈したりする病気の流行が発生し、それがレストンエボラウイルス感染によることが明らかにされている〔1-5〕。これまでのところ、米国とイタリアの流行はフィリピンのサル飼育施設におけるカニクイザルのレストンエボラウイルス感染に起因することが明らかにされている〔4〕。最近では、2015 年 8 月にフィリピンのサル飼育施設においてカニクイザルのレストンエボラウイルス感

染症が発生したことが報告された〔6〕。
日本におけるサルの輸入については、サルのエボラ出血熱及びマールブルグ病について平成 12 年 1 月 1 日より輸入検疫に係る検査の実施が開始された。感染症法第 54 条の規定に基づき、厚生労働省令で定められた地域（フィリピンを含む 8 か国）からの輸入が認められていたが、2015 年の事案発生を受け、フィリピンからのサルの輸入は 2017 年 3 月現在停止されている。
今回、過去の動物におけるレストンエボラウイルス感染症についてまとめるとともに、感染動物に接触して感染した人事例についてまとめ、レストンエボラウイルスが国内に持ち込まれ、国内においてヒト・動物の感染例発生の可能性、および必要な予防策について検討を行うこととした。

・ウイルス学的特徴
レストンエボラウイルスはフィロウイルス科エボラウイルス属に分類されるマイナス鎖、1 本鎖 RNA を有するウイルスである。エボラウイルス属にはレストンエボラウイルスの他に、ザイールエボラウイルス、スーダンエボラウイルス、ブンディブギョエボラウイルス、タイフォレストエボラウイルスがあり、5 つの亜属がこれまで確認されている。レストンエボラウイルスはヒトに病原性を示さないと言われているが、感染事例の報告が少なくその科学的根拠はない。レストンエボラウイルスと他の 4 種のエボラウイルスとの病原因子（細胞侵入、免疫回避能等）についての相違は明らかではない〔7〕。

・疫学的所見
1）ヒトのレストンエボラウイルス感染症
これまでに 15 例のヒトのレストンエボラウイルス感染例が報告されているが、多くは血清学的に診断された症例である。これまでのところ本ウイルス感染による臨床症状が出現した感染例はない〔8-11〕。
最初のヒト感染例の報告は、1989 年から 1990 年にかけて、米国バージニア州レストンにあるサル施設の従事者において発生した事例である。施設はフィリピンから輸入したサルの検疫を行っており、従事者はサルから感染したと考えられている。この事例では 4 例のヒト感染例が報告され、うち 3 例はセロコンバージョンの確認により、直近のウイルス感染が証明された症例である〔9〕。加えて、そのセロコンバージョンが確認された 3 例中 1 例は、感染したサルの解剖中の事故によって感染したと考えられ、感染者はその後にウイルス血症（無症候）が確認された〔9, 11〕。
残る 11 例は、いずれもフィリピンでの感染事例であり、抗体検査による血清学的に診断された症例である。4 例は 1989 年から 1990 年にかけて、1 例は 1993

年にカランバ市のサル施設で発生した施設従事者の感染例〔5, 11〕、6 例は 2008 年から 2009 年にかけてブラカン州とパンガシナン州で発生したブタにおけるレストンウイルス感染流行発生時の、養豚施設や食肉処理施設での職業関連曝露例である〔8, 11〕。ただし、フィリピンの感染例は正確な感染時期が不明とされている。

米国におけるウイルス血症を呈した症例は糖尿病等の基礎疾患を有していたが、残る 14 症例に基礎疾患はなかったと報告されている〔11〕。症例が少なく、またこれまでの感染者が成人男性に限られ、性別や年齢群によるリスクといった評価はできていない。このように、本ウイルスのヒトへの病原性については十分な科学的根拠はなく、結論づけることはできない〔11〕。

最も可能性の高い感染経路は、感染動物の血液、尿・糞便やその他分泌物等との直接接触と考えられている。また経気道感染の可能性も否定されていない〔11〕。上記事例より、本ウイルスに感染したサルやブタがヒトの感染源と推測されている。コウモリからヒトへの感染は報告されていない。

2）ヒト以外の動物におけるレストンエボラウイルス感染症

これまでに自然界においてレストンエボラウイルス感染が確認された動物は、サル、ブタ、コウモリおよびイヌ（1 例のみ）〔11-13〕である。実験室内感染実験において、モルモット、ウサギおよびマウスがウイルスの宿主となり得る可能性が示唆されている〔11〕。

2-1）サル

レストンエボラウイルスはサルに対して病原性を示し、感染したサルは出血熱を発症するが、不顕性感染も確認されている〔3〕。カニクイザルとアフリカミドリザルを用いた感染実験において、ペンシルベニア事例由来株を接種されたカニクイザルでは 4 頭のうち 3 頭が死亡し、レストン事例由来株を接種された 4 頭のうち 1 頭が死亡した。死亡した 4 頭は、それぞれウイルス接種後 11、12、14 および 19 日後に死亡した。アフリカミドリザルの死亡例は認められなかった。ウイルス接種後、体温上昇や食欲不振といった症状出現までの潜伏期間の中央値は 7 日（範囲 7-14 日）であった。死亡する 24 時間前までの症状の変化はわずかで探知が難しく、元気消失や食欲不振が明確になった後に、急激にショック、低体温や昏睡症状へと進展した。生存したサルにおいて、感染 15 日以降では血清からウイルスは分離されず、19 日以降は組織を含めウイルス遺伝子の検出はされなかった〔14, 15〕。

別の感染実験では、レストン事例由来株を感染させたカニクイザル 6 頭中 5 頭が感染後 8-14 日後に死亡したと報告されている〔16〕。また、肺胞においてウイルス粒子が観察され、エアロゾルによる感染の成立の可能性について示唆

している。
　以上のように、カニクイザルはアフリカミドリザルと比較してより重い症状を示したことから、本ウイルスに対するサルの感受性は種類によって異なることが示唆される。加えて、同じレストンエボラウイルスでも、株によって霊長類での病原性が異なることが示唆されている。
　フィリピンにおいて感染が確認されたサル施設の周囲にはコウモリの餌となる果実の木々が茂っていたため、サルの感染源としてコウモリが疑われている〔11〕。

2-2）ブタ
　2008 年に、フィリピンの２カ所の養豚施設で大規模な急性呼吸器症状および流産が流行した際、飼育ブタから豚繁殖・呼吸障害症候群ウイルス（PRRSV）と豚サーコウイルス 2 型（PCV2）に加えて、レストンエボラウイルスが検出された〔17, 18〕。また 2011 年の中国上海の養豚施設において、PRRSV が検出された死亡ブタの脾臓から本ウイルス遺伝子が検出されている〔19〕。このように、自然界における本ウイルスのブタからの検出は、PRRSV や PCV2 など他のウイルスとの共感染例であり、これらウイルスによる免疫低下によって、本ウイルスの増殖が促進された可能性もある。感染実験ではブタは臨床症状を示さず、解剖所見としてリンパ組織および呼吸器組織の異常が確認された。感染後のブタの鼻咽頭スワブと糞便からウイルスが分離され、無症状のブタからのウイルス排出が報告されている〔20〕。
　ブタの感染源もサル同様にコウモリが疑われている。施設の周囲にはコウモリの餌となる果実の木々が茂っていたため、直接ないしは間接的にコウモリに曝露した可能性が考えられる〔11〕。

2-3）コウモリ
　フィリピンにおけるコウモリにおけるレストンエボラウイルスに関する調査、他のエボラウイルス亜種のこれまでの知見からも、コウモリがレストンエボラウイルスの自然宿主と示唆される。フィリピンにおいては生息するコウモリの *Miniopterus schreibersii* からウイルス遺伝子が検出されている〔12〕。また、*Acerodon jubatus* と *Rousettus amplexicaudatus* からウイルス抗体が検出されている〔13〕。

3） 検査方法
　ウイルス分離、RT-PCR 法によるウイルス遺伝子の検出、ELISA 法による抗原検出、蛍光抗体法による抗体検出が行われている〔21, 22〕。本ウイルスの検

査においては、高度な封じ込め(確定されるまでは BSL-2 または BSL-3 で検査の実施は可能)と作業員の安全を確保して実施される必要がある〔http://www.maff.go.jp/aqs/hou/pdf/ebora_kensa.pdf〕。現在、ヒトの本ウイルス感染症は 1 類感染症の「エボラ出血熱」として全数報告疾患であり、サルの感染例もサルの「エボラ出血熱」として獣医師による届出対象疾患である〔http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kenkou/kekkaku-kansenshou/kekkaku-kansenshou11/02.html〕。

4)　検疫体制

　現在、試験、研究又は動物園での展示用に限りサルを輸入することができる。ただし、サルを輸入する場合には、サルを日本に輸出できる地域が限られ、かつ、エボラ出血熱及びマールブルグ病にかかっていない旨の輸出国政府機関の検査証明書が必要である。輸出国での 30 日以上の係留検査に加え、国内でも 30 日間以上の係留検査が行われる。

　国内検疫で疑い症例が出た場合には、動物検疫所でフィロウイルス検出 RT-PCR が実施される。必要に応じて感染研が確認検査を行うことになっている〔http://www.maff.go.jp/aqs/hou/pdf/200735-1007ebora_bouekijishi.pdf〕。防疫実施要領において、死亡の他、精密検査を行う起点となる臨床症状は食欲不振および活動性の消失等の全身症状に加え、以下の 3 項目

ア　　黒色タール様便又は明らかな出血を伴う下痢
イ　　天然孔（口、耳、鼻や肛門等）からの出血
ウ　　皮下又は粘膜下の点状～広範な出血

とされている。

【注】死亡ザルや疑わしい症例の発生時以外には、通常無症候感染や潜伏期間にあるレストンエボラウイルスに感染したサルの検出のためのスクリーニング検査は実施されない。米国のサル検疫施設における流行事例において、出血熱を呈したサルと同室の無症候のサルを解剖したところ無症候サルからウイルスが検出された。この事実によりレストンエボラウイルスがサルに不顕性感染を引き起こすことが確認された〔3〕。しかし、これらのサルの米国到着時の血液サンプルからウイルスはいずれも検出されず、出発・着地検疫時に、無症状の感染ザルの探知を目的としたレストンエボラウイルスのスクリーニングは不可能である。細やかな体調観察、異変発生時の適切な検査実施が感染個体の発生予防には求められる。米国においても、US HHS/CDC は 1990 年頃の流行事例直後の知見の乏しい時期には暫定ガイドラインにおいてフィロウイルス感染の有無についての全頭検査を求めた。しかし、その後に、検疫期間中の外傷以外

を原因とするサルの死体や症状から感染が疑われる場合に検査を実施するよう修正された〔https://www.federalregister.gov/documents/2013/02/15/2013-03064/control-of-communicable-disease-foreign-requirements-for-importers-of-nonhuman-primates-nhp〕。OIE も、霊長類の検疫において日々の観察と死亡時や必要に応じた検体を実施することを勧告している〔http://web.oie.int/eng/normes/mcode/en_chapitre_1.6.11.pdf〕。

5)　リスクアセスメント

これまでにサルおよびブタにおけるレストンエボラウイルスの感染流行事例が 8 件報告されている。ウイルスに感染した動物（サルやブタ等）の輸入が契機となり、国内の動物取扱い者（動物輸送関係者や検疫業務従事者）が感染する可能性は否定できない。しかし、出国地における係留検査や輸送時において、コウモリ等の感染源となり得る動物との接触を確実に防止すること、加えて着地検疫において検疫要領で定める適切な感染対策（防水エプロン、二重手袋、マスクやゴーグル等の個人防護具の着用、エアロゾルを発生させないよう清拭による清掃等）を行なうことにより輸送関係者や検疫業務従事者の感染を防ぐことができると考えられる。

本ウイルスの感染経路については未だ不明な点が多い。本ウイルスに対する免疫は通常保有していないと考えられるため、曝露した場合に感染が成立する可能性は否定できない。主な感染経路は、感染動物の血液などの体液や糞尿との接触であるが、飛沫感染の可能性も否定されない。このため動物の輸送関係者や検疫業務従事者は飛沫感染の可能性についても考慮する必要がある。

これまでの感染実験からサルにおける長期間のウイルス排出例は報告されておらず、検疫が終了し、サルが研究、展示施設等に移動後、ヒトへの感染源となる可能性はなく、一般社会へのウイルスの侵入の可能性はないと考える。

それに加えて、ヒトからヒトへの感染も報告されていない。一般社会でレストンエボラウイルスによる感染症が発生する可能性はないと考えられる。

しかし、レストンエボラウイルスの地理的分布や動物種の感受性はよくわかっていないこともあり、他の国々の自然界においてもウイルスが分布している可能性は否定できない。平時より海外の動物の感染症発生動向や情報を収集し、輸出国のサル飼育施設・検疫施設から適時報告を受けること、また他のサル輸入国の検疫施設との情報共有等により、異常の早期探知をはかっていく必要がある。

また旅行者は、レストンエボラウイルス感染症予防のために、流行地でのコウモリ、サル、ブタとの接触を避けることが重要である。旅行先で動物との接

触をさけることは、他の人獣共通感染症の予防の基本的遵守事項としても重要なことである。

〈参考資料１　検疫業務従事者の遵守事項〉

業務従事者は輸入検疫要領[http://www.maff.go.jp/aqs/hou/pdf/saru_im.pdf]で定める作業手順を順守し、定められたとおり長袖の防護服、防水エプロン、二重手袋、マスクやゴーグル等の個人防護具を着用し業務に当たり、平時から適切な感染防止策の遵守が求められる。サルの死亡発生をもって検査実施・事例探知となることも想定され、死体の取り扱いについても検査指針や防疫実施要領[ともに前述]に従い処理される必要がある。加えて、保健所等関係自治体と連携を密にし、接触した可能性のあるもの等の健康監視についても留意する必要がある。これらは全般的な人獣共通感染症の感染防止に関わる対応である。

〈参考資料２　日本における動物輸入と検疫の現状〉

動物の輸入について、現在コウモリに関してはいかなる地域からも日本への輸入が禁止されている。ブタに関しては、近年にアジア地域から生きたブタ、食肉用の生肉の輸入は認めていない〔http://www.maff.go.jp/aqs/tokei/toukeinen.html〕。

現在サルの輸入が可能な地域から、試験、研究又は動物園での展示用に限り輸入できる。輸入に際しては、法律等で定められるように、係留検査が実施される。これまでにレストンエボラウイルスの分布が確認されているのはフィリピンおよび中国であるが、フィリピンの 2015 年の事案発生を受け、フィリピンからの日本へのサルの輸入は 2017 年 3 月現在停止されている。国内へレストンエボラウイルス感染個体が輸入されることを防ぐためには、出国地の飼育・検疫施設においてサルと感染源となる可能性のあるコウモリやブタといった他の動物との接触を確実に防ぐことが重要である。加えて十分なサーベイランス体制と検査体制によってレストンエボラウイルス感染の地域での発生を即座に探知できるシステムが必要である。サルの輸入にあたっては、衛生基準〔http://www.maff.go.jp/aqs/hou/require/monkey.html〕がとりまとめられている。その内容の遵守がどのような形で保証されるかを確認することが必要である。

具体的には、

1. レストンエボラウイルスによる感染症の届出対象はなにか（ヒト、サルやブタ等）
2. またその症例定義
3. 飼育、検疫中のサルにおける精密検査の実施契機はなにか（死亡サル全

頭？　契機となる症状は？）
4. 精密検査の方法はなにか
5. 特にコウモリとの接触防止策は十分か、周囲にコウモリの誘因物はないか
6. 飼料汚染対策はとられているか
7. 養豚現場におけるブタでの感染例発生の探知体制はなにか

といったことが挙げられる。

引用文献

1 CDC. Ebola virus infection in imported primates--Virginia, 1989. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 38(48): 831-2, 837-8. https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001512.htm

2 WHO. Viral haemorrhagic fever in imported monkeys. Weekly Epidemiological Record. 1992; 67(24): 183. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/228381/1/WER6724_183-183.PDF

3 Rollin PE, Williams RJ, Bressler DS, et al. Ebola (subtype Reston) virus among quarantined nonhuman primates recently imported from the Philippines to the United States. J Infect Dis. 1999; 179 Suppl 1: S108-14. https://academic.oup.com/jid/article/179/Supplement_1/S108/879887/Ebola-Subtype-Reston-Virus-among-Quarantined

4 Miranda ME, Ksiazek TG, Retuya TJ, et al. Epidemiology of Ebola (subtype Reston) virus in the Philippines, 1996. J Infect Dis. 1999; 179 Suppl 1: S115-9. https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/514314

5 CDC. Outbreaks Chronology: Ebola Virus Disease. Available on https://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/history/chronology.html

6 Philippines DOH. Press Release/ August 30, 2015. Available on http://www.doh.gov.ph/node/2431

7 国立感染症研究所. エボラウイルス、エボラウイルス病とは. IASR 2015; 36: 96. http://www.nih.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/2308-iasr/related-articles/related-articles-424/5706-dj4242.html

8 WHO. Ebola Reston in pigs and humans, Philippines. Wkly Epidemiol Rec. 2009; 84(7): 49-50. http://www.who.int/wer/2009/wer8407.pdf

9 CDC. Filovirus infection in animal handlers. MMWR Morb Mortal Wkly

Rep. 1990; 39(13): 221.
https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001593.htm
10 CDC. Filovirus infections among persons with occupational exposure to nonhuman primates. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1990; 39(16): 266-7; 273.
https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001608.htm
11 WHO. WHO experts consultation on Ebola Reston pathogenicity in humans. 2009. Available on
http://www.who.int/csr/resources/publications/HSE_EPR_2009_2.pdf
12 Jayme SI, Field HE, de Jong C, et at. Molecular evidence of Ebola Reston virus infection in Philippine bats. Virol J. 2015; 12: 107.
https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12985-015-0331-3
13 Taniguchi S, Watanabe S, Masangkay JS, et al. Reston Ebolavirus antibodies in bats, the Philippines. Emerg Infect Dis. 2011; 17(8): 1559-60.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3381561/pdf/10-1693_finalL.pdf
14 Fisher-Hoch SP, Brammer TL, Trappier SG, et al. Pathogenic potential of filoviruses: role of geographic origin of primate host and virus strain. J Infect Dis. 1992; 166(4): 753-63.
15 Fisher-Hoch SP, Perez-Oronoz GI, Jackson EL, et al. Filovirus clearance in non-human primates. Lancet. 1992; 340(8817): 451-3.
16 Jahrling PB, Geisbert TW, Jaax NK. Experimental infection of cynomolgus macaques with Ebola-Reston filoviruses from the 1989-1990 U.S. epizootic. Arch Virol Suppl. 1996; 11: 115-34.
17 Barrette RW, Metwally SA, Rowland JM, et al. Discovery of swine as a host for the Reston ebolavirus. Science. 2009; 325(5937): 204-6.
http://science.sciencemag.org/content/325/5937/204.full
18 Miranda ME, Miranda NL. Reston ebolavirus in humans and animals in the Philippines: a review. J Infect Dis. 201; 204 Suppl 3: S757-60.
https://academic.oup.com/jid/article/204/suppl_3/S757/2192225/Reston-ebolavirus-in-Humans-and-Animals-in-the
19 Pan Y, Zhang W, Cui L, et al. Reston virus in domestic pigs in China. Arch Virol. 2014; 159(5): 1129-32.
20 Marsh GA, Haining J, Robinson R, et al. Ebola Reston virus infection of pigs: clinical significance and transmission potential. J Infect Dis. 2011;

204 Suppl 3: S804-9.
https://academic.oup.com/jid/article/204/suppl_3/S804/2192306/Ebola-Reston-Virus-Infection-of-Pigs-Clinical

21 Taniguchi S, Sayama Y, Nagata N, et al. Analysis of the humoral immune responses among cynomolgus macaque naturally infected with Reston virus during the 1996 outbreak in the Philippines. BMC Vet Res. 2012; 11; 8: 189.
https://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/1746-6148-8-189

22 Sayama Y, Demetria C, Saito M, et al. A seroepidemiologic study of Reston ebolavirus in swine in the Philippines. BMC Vet Res. 2012; 18; 8: 82.
http://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/1746-6148-8-82