

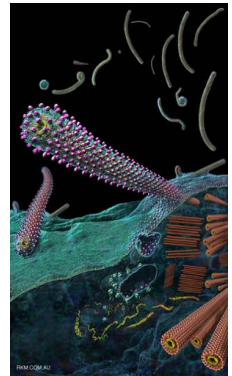
エボラ出血熱

国立感染症研究所ウイルス第1部
西條政幸

エボラウイルス(フィロウイルス科)



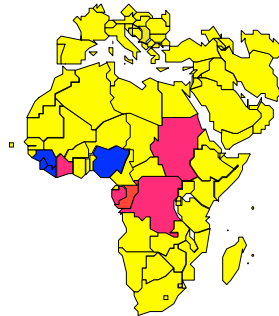
フィロウイルス科, エボラ(マールブルグ)ウイルス属: Zaire EBOV, Sudan EBOV, Tai Forest EBOV and Reston EBOV, Bundibugyo EBOV/Lake Victoria Marburg virus



エボラウイルスの電子顕微鏡所見と エボラ出血熱の流行国



フィロウイルス科, エボラ(マールブルグ)ウイルス属: Zaire EBOV, Sudan EBOV, Ivory Coast EBOV and Reston EBOV, Bundibugyo EBOV/Lake Victoria Marburg virus



出血症状

Oozing from gingiva

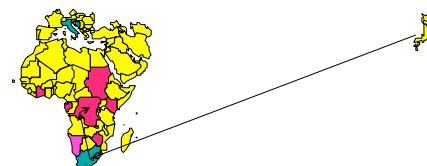
Gingivorragia



消化管出血 血性嘔吐・血性下痢



コンゴ民主共和国



キクイト総合病院



エボラ出血熱患者(生存者)



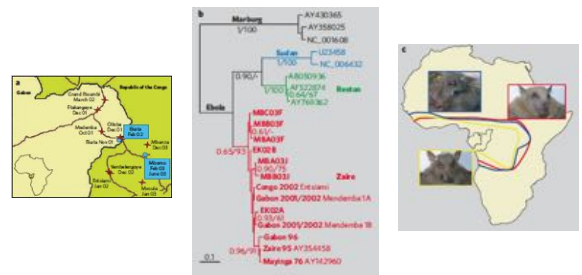
エボラ出血熱で亡くなられた修道女のひとり



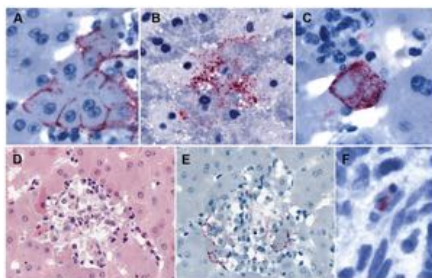
エボラウイルスの宿主

Fruit bats as reservoirs of Ebola virus

Leroy EM, Kumulungui B, Pourrut X, Rouquet P, Hassanin A, Yaba P, Delicat A, Paweska JT, Gonzalez JP, Swanepoel R. Nature. 2005 Dec 1;438(7068):573-6

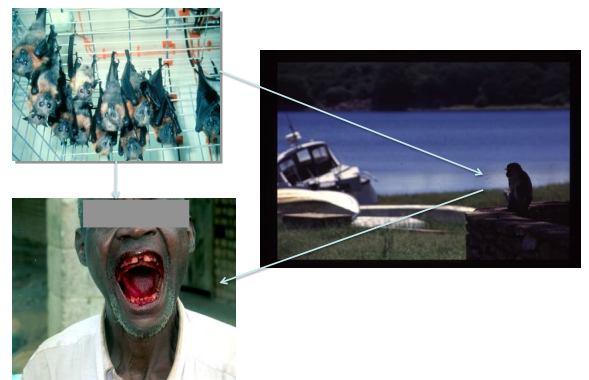


オオコウモリからマールブルグウイルスが分離される -Isolation of Genetically Diverse Marburg Viruses from Egyptian Fruit Bats-



In the liver, viral antigens were distributed in and around hepatocytes in a dense (A) or loose (B) perimembranous pattern. Rarely, entire hepatocytes were involved (C). These infected foci were characteristically sparse and were often associated with small collections of mononuclear inflammatory cells and hepatocyte necrosis (D and E), although infected cells could also be identified without conspicuous inflammatory infiltrates. Only rare viral antigens were seen in a few mononuclear cells of the spleen of 1 bat (F). Immunohistochemical phosphatase with naphthol fast-red and hematoxylin counterstain (A-C, E, F), and hematoxylin and eosin (D); original magnifications $\times 100$ (A, B, D, E) and $\times 258$ (C, F).

エボラウイルスの宿主はオオコウモリ



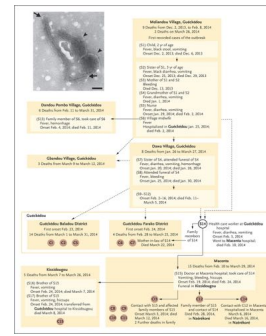
Map of Guinea Showing Initial Locations of the Outbreak of Ebola Virus Disease.



Baize S et al. N Engl J Med 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1404505



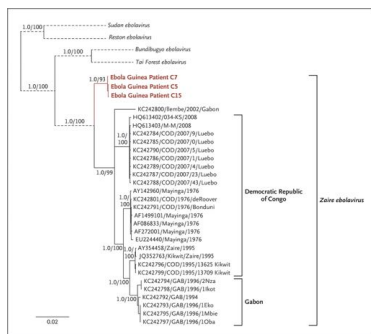
Transmission Chains in the Outbreak of Ebola Virus Disease in Guinea.



Baize S et al. N Engl J Med 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1404505



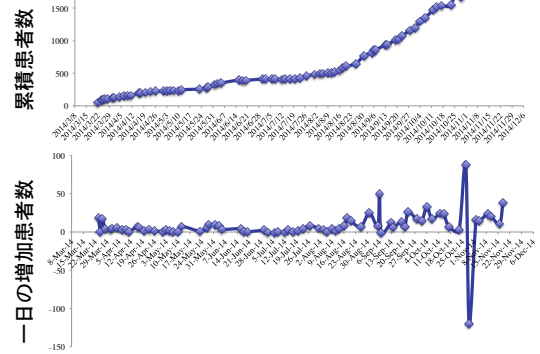
Phylogenetic Analysis of the Ebolavirus Genus, Including the EBOV Strains from Guinea.



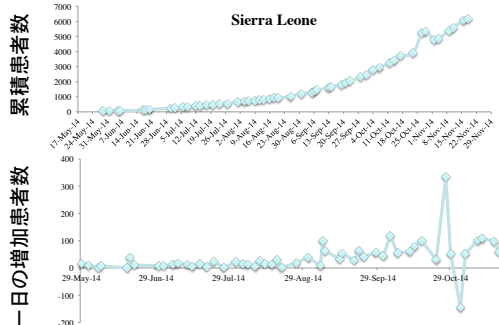
Baize S et al. N Engl J Med 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1404505



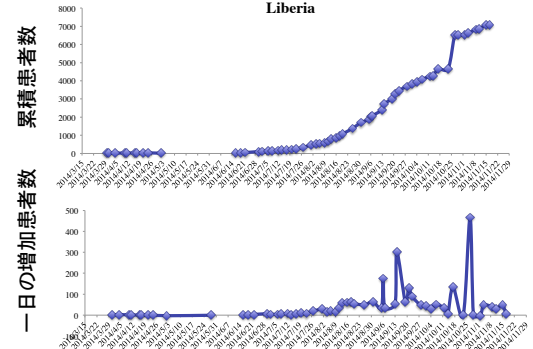
西アフリカにおけるEVD流行状況 (ギニア)



西アフリカにおけるEVD流行状況 (シエラレオネ)



西アフリカにおけるEVD流行状況 (リベリア)



西アフリカで流行している EVDの背景を考える.

かつてない大きなスケールで流行している西アフリカにおける
エボラ出血熱の流行

- 地域の住民の感染症に対する知識
- 感染予防策の実施の可能性
- 死者を弔う風習:決して特別ではない.
- 社会・経済的な背景:例えば救急車,道路事情
- 感染経路:接触感染,飛沫感染,空気感染
- 診断
- 治療・予防

エボラ出血熱回復者の血液の輸血による治療

Mupapa K, et al. Treatment of Ebola Hemorrhagic Fever with Blood Transfusions from Convalescent Patients. JID 179 (supplement):S18-23, 1999

Table 1.血液を提供した,回復期エボラ出血熱患者の概要
エボラステータス

血液提供者	Age (y)	発症から採血までに日数	ウイルス抗原	IgG	IgM
1	27	37	-	+	+
2	33	45	-	+	+
3	32	45	-	+	+
4	30	55	-	+	+
5	27	65	-	+	-

Mupapa K, et al. Treatment of Ebola Hemorrhagic Fever with Blood Transfusions from

Table 2.回復期エボラ出血熱患者血液の輸血を受けた8人の患者

患者	Age (y)	発症から輸血までに日数	輸血量 (cm3)	血液提供者	予後
1	27	7	400	1	生存
2	12	11	150	2	生存
3	15	13	150	3	生存
4	54	9	250	2	生存
5	44	15	250	4	生存
6	25	13	250	4	生存
7	40	11	450	5	生存
8	48	4	400	2	死亡

この流行での致死率は8

抗体製剤が治療薬として有効であることを示唆する(発症予防,症状の低減).

1. 水痘の発症予防
2. A型肝炎ウイルス感染症の予防
3. B型肝炎ウイルスの母子感染予防
4. サイトメガロウイルス感染予防(骨髄移植時など)
5. 麻疹ウイルス感染予防
6. 狂犬病
7. 小児のRSウイルス感染予防(未熟児や心疾患を有する小児(人型抗RSウイルスモノクローナル抗体)

エボラ治療法の開発

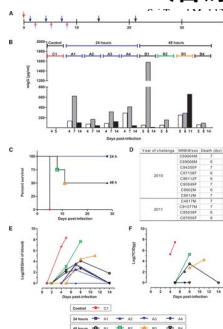
• ウイルス増殖を抑制する抗ウイルス薬

- Ostereich L, Lüdike A, Wurr S, Rieger T, Muñoz-Fontela C, Günther S. Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (Intravir) in a small animal model. Antiviral Res. 105:17-21, 2014.
- Smith SJ, Eastaugh LS, Steward JA, Nelson M, Lenk RP, Lever MS. Post-exposure efficacy of oral T-705 (Intravir) against inhalational Ebola virus infection in a mouse model. Antiviral Res. 104:153-5, 2014.

• 中和活性を有する抗体製剤による治療薬の開発
- ZMapp

- Qui X, Wang G, Audet J, et al. Successful Treatment of Ebola Virus-Infected Cynomolgus Monkeys with Monoclonal Antibodies. Sci Transl Med 13 June 2012; Vol. 4, Issue 138, p. 138ra81
- Qui X, Wang G, Audet J, et al. Reversion of advanced Ebola virus disease in nonhuman primates with ZMapp. Nature (doi:10.1038/nature13777)

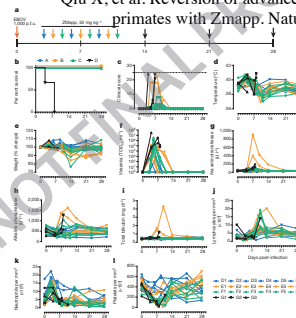
Monoclonal antibodyによる 治療法の開発



- 抗体製剤非投与群(1個体)は死亡
- エボラウイルス感染24時間後に抗体製剤を投与すると100%の生存率
- エボラウイルス感染48時間後に抗体製剤を投与すると50%の生存率

Monoclonal antibodyによる 治療法の開発(改良)

Qiu X, et al. Reversion of advanced Ebola virus disease in nonhuman primates with Zmapp. Nature (advanced publication)



- 最適化された中和活性のあるヒト型単クローン抗体(3種類)のカクテル
- 症状出現が既に出現している感染5日後からZmapp投与が開始された個体(6頭)すべてで回復が認められた。
- コントロール群(3頭)はすべて8日以内に死亡した(1頭は4日後に死亡)。

エボラ治療法の開発

- ウイルス増殖を抑制する抗ウイルス薬

– T-705

- Oestereich L, Lüdtke A, Wurr S, Rieger T, Muñoz-Fontela C, Günther S. Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. Antiviral Res. 105:17-21, 2014
- Smither SJ, Eastaugh LS, Steward JA, Nelson M, Lenk RP, Lever MS. Post-exposure efficacy of oral T-705 (Favipiravir) against inhalational Ebola virus infection in a mouse model. Antiviral Res. 104:153-5, 2014

- 中和活性を有する抗体製剤による治療薬の開発

– Zmapp

- Qiu X, Wang G, Audet J, et al. Successful Treatment of Ebola Virus-Infected Cynomolgus Monkeys with Monoclonal Antibodies. Sci Transl Med 13 June 2012; Vol. 4, Issue 138, p. 138ra81
- Qiu X, Wang G, Audet J, et al. Reversion of advanced Ebola virus disease in nonhuman primates with Zmapp. Nature (doi:10.1038/nature13777)

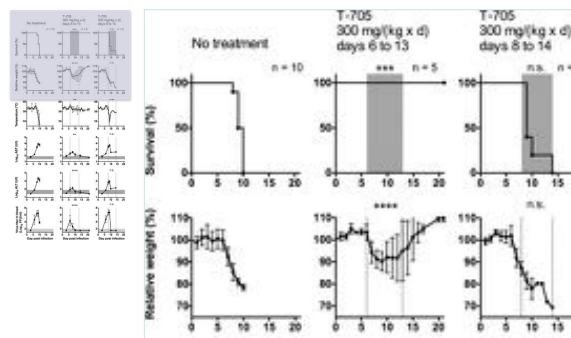


Fig. 2 Treatment of EBOV-infected IFNAR-/- C57BL/6 mice with T-705. Groups of 5 mice were inoculated intranasally with 1000 FFU of EBOV. Mice were treated with a T-705 dose of 300 mg/(kg x d). The drug was administered twice daily per os using a syringe. Lisa Oestereich, Anja Lüdtke, Stephanie Wurr, Toni Rieger, César Muñoz-Fontela, Stephan Günther. Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. Antiviral Research, Volume 105, 2014, 17 – 21 (http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.02.014)

エボラ出血熱へのワクチン開発

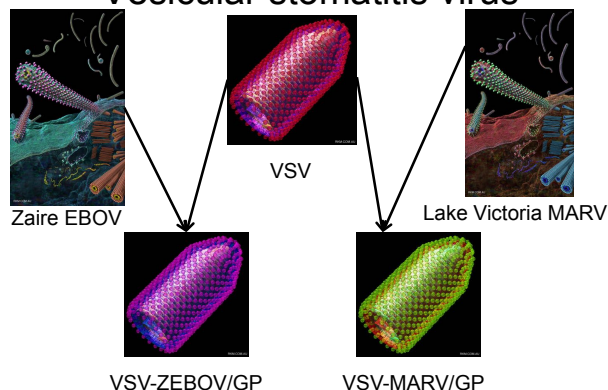
- Replication-competent VSV-with EBOV GP or with MARV: promising

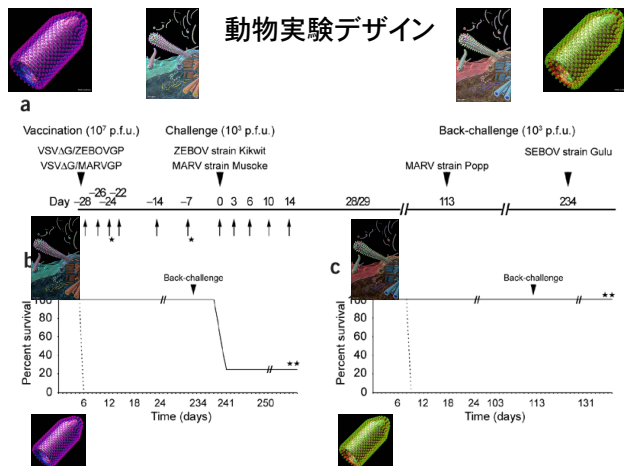
Live attenuated recombinant vaccine protects nonhuman primates against Ebola and Marburg viruses

Steven M Jones, Heinz Feldmann, Ute Stroher, Joan B Geisbert, Lisa Fernando, Allen Grolla, Hans-Dieter Klenk, Nancy J Sullivan, Viktor E Volchkov, Elizabeth A Fritz, Kathleen M Daddario, Lisa E Hensley, Peter B Jahrling & Thomas W Geisbert

Nature Medicine 2005

Vesicular stomatitis virus





GSK-ebola vaccine

- Prime: Chimpanzee adenovirus-EBOV-GP
- Boost: MVA-EBOV-GP

西アフリカにおける エボラ出血熱の流行

- 感染症対策:決して私たちは流行に敗れてはいない。
- 感染症には国境はない:エボラ出血熱は決して海外(アフリカだけ)の問題ではなく,私たち自身の問題でもある。
- 希少感染症であっても,診断・治療・予防法の研究および開発は重要である。
- 研究の重要性を強調したい。